MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APIDRA®

Insuline glulisine (ADN recombiné)

Solution injectable de 100 U/mL

Code ATC : A10AB

Antidiabétique
Analogue recombiné de l'insuline humaine à action rapide

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision:
11 février 2014

N° de contrôle de la présentation : 170532

Version s-a 12 datée du 11 février 2014

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 4
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 17
SURDOSAGE 19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
STABILITÉ ET CONSERVATION 25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 27

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 28

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 28
ESSAIS CLINIQUES 29
TOXICOLOGIE 34
RÉFÉRENCES 40

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 41

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 50

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 58

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APIDRA®

Insuline glulisine (ADN recombiné)

Antidiabétique

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action rapide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution pour injection dosée à 100 U/mL	m-crésol, trométamol, chlorure de sodium, polysorbate 20, eau pour injection, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) *Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

DESCRIPTION

APIDRA® (insuline glulisine [ADN recombiné]) est un analogue recombiné de l'insuline humaine à action rapide destiné à l'administration par voie parentérale comme agent hypoglycémiant. L'insuline glulisine est obtenue par recombinaison génétique *in vitro* à partir de la culture d'une souche de laboratoire d'*Escherichia coli* (K12) non pathogène.

L'insuline glulisine se distingue de l'insuline humaine* par la substitution de l'acide aminé asparagine par de la lysine à la position 3 de la chaîne B et celle de la lysine par de l'acide glutamique à la position 29 de cette même chaîne (voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

* Dans certaines études, l'insuline humaine régulière renvoie à l'insuline à action rapide commercialisée internationalement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APIDRA (insuline glulisine [ADN recombiné]) est un analogue recombiné de l'insuline humaine indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints de diabète devant prendre de l'insuline.

- le traitement des enfants atteints de diabète de type 1 qui doivent prendre une insuline à action rapide. Il n'existe pas de données cliniques suffisantes portant sur l'emploi d'APIDRA chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

APIDRA agit plus rapidement et a une durée d'action plus courte que l'insuline humaine régulière. Normalement, APIDRA doit être intégré à un schéma thérapeutique comportant une insuline à action prolongée ou un analogue de l'insuline basale afin que l'équilibre glycémique demeure approprié (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On peut également employer APIDRA concurremment aux hypoglycémiants oraux.

CONTRE-INDICATIONS

APIDRA (insuline glulisine [ADN recombiné]) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant d'un traitement par l'insuline, y compris APIDRA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Comme pour toute autre insuline, le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique peut varier selon la préparation d'insuline. La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale.

APIDRA se distingue de l'insuline humaine régulière par son début d'action rapide et sa durée d'action plus courte. Lorsqu'APIDRA est administré au moment des repas, l'injection de la dose doit être faite dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du

repas (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

APIDRA administré par injection sous-cutanée doit généralement être intégré à un schéma thérapeutique comportant une insuline à action intermédiaire ou prolongée. APIDRA peut également être utilisé en monothérapie et administré par perfusion au moyen d'une pompe à insuline afin de maintenir un équilibre glycémique approprié.

On peut mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, sauf en cas d'administration au moyen d'une pompe (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe à insuline).

On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration d'APIDRA est sujette à une variabilité interindividuelle de la réponse en fonction du temps, mais aussi à une variabilité intra-individuelle selon le moment de l'administration, le lieu d'injection, l'apport sanguin, la température et l'activité physique. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de toute préparation d'insuline si le patient modifie son activité physique ou son régime alimentaire.

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques possibles de toutes les insulines, particulièrement lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse (p. ex., pour le traitement de l'acidocétose diabétique). Cet effet indésirable est davantage susceptible de survenir chez les patients qui prennent des hypokaliémiants, qui présentent une déperdition potassique attribuable à diverses causes (p. ex., la diarrhée) ou qui sont traités pour une acidocétose diabétique.

Comme avec toute autre insuline, on doit faire preuve d'une prudence accrue chez les patients qui reçoivent une insulinothérapie depuis longtemps, ceux-ci pouvant être davantage prédisposés aux épisodes d'hypoglycémie, de même que chez les patients ayant des antécédents d'ischémie cardiaque, car ils sont plus susceptibles de subir des effets indésirables d'ordre cardiaque.

Les besoins en insuline peuvent être modifiés en présence de stress ou de maladie, surtout si elle s'accompagne d'infection ou de fièvre.

Les thiazolidinediones (TZD), employées en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peuvent causer une insuffisance cardiaque et de l'œdème. La prise concomitante d'une TZD et d'insuline n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Il convient de consulter la section MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS des monographies respectives des TZD lorsqu'on envisage l'emploi d'un agent de cette classe thérapeutique en association avec de l'insuline, y compris APIDRA.

Afin d'éviter la transmission de maladies, les cartouches ou les seringues préremplies ne doivent être utilisées que par une seule personne.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action prolongée, plutôt que d'insuline glulisine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie :

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration d'APIDRA peut entraîner des réactions hypoglycémiques. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant d'un traitement par l'insuline, y compris APIDRA (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). L'hypoglycémie peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient (voir la section SURDOSAGE). Il faut user de prudence chez les patients qui ne connaissent pas l'hypoglycémie et chez ceux qui pourraient y être prédisposés (p. ex., les enfants et les patients qui jeûnent ou dont la consommation d'aliments est irrégulière). Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent différer d'une personne à l'autre, ou encore être moins prononcés ou inexistants dans certaines circonstances, notamment chez les patients dont l'équilibre glycémique s'est nettement amélioré ou dont l'hypoglycémie se manifeste graduellement, les personnes âgées, les patients qui présentent un diabète depuis longtemps ou une neuropathie diabétique et ceux qui prennent certains médicaments comme les bêtabloquants (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) ou qui sont soumis à une maîtrise rigoureuse du diabète. De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (entraînant éventuellement une perte de conscience) sans que le patient s'en aperçoive.

Les cas graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou du glucose par voie intramusculaire ou sous-cutanée par du personnel médical. Des réactions graves, voire la mort du patient, peuvent survenir faute d'intervention immédiate du personnel médical.

Le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique dépend du profil d'activité de l'insuline administrée et risque donc de varier si l'on modifie le traitement.

Comme avec toute autre insuline, des épisodes d'hypoglycémie graves ou prolongés, surtout lorsqu'ils sont récurrents, peuvent provoquer des lésions neurologiques, une perte de conscience, le coma ou la mort (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Les épisodes d'hypoglycémie survenant à la suite d'un traitement par une préparation d'insuline comme APIDRA sont généralement d'intensité légère et peuvent être facilement corrigés. Les changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie (p. ex., diète, saut de repas, exercice ou activité physique) peuvent nécessiter des ajustements posologiques afin d'éviter la survenue d'hypoglycémie. La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

On doit recommander aux patients diabétiques de toujours avoir sur eux des comprimés de glucose, des bonbons ou des biscuits afin de corriger sans tarder tout épisode d'hypoglycémie dont ils pourraient être victimes (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Hyperglycémie :

La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peut donner lieu à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique. Une réaction hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Système immunitaire
Réactions au point d'injection et réactions allergiques locales :

Comme dans le cas d'autres traitements insuliniques, il peut y avoir lipodystrophie au point d'injection, retardant ainsi l'absorption de l'insuline. Rougeur, douleur, démangeaisons, urticaire, enflure et inflammation font partie des autres réactions possibles au point d'injection. La constante rotation des points d'injection dans une région donnée peut contribuer à prévenir ces réactions ou à en réduire la fréquence. La plupart de ces réactions bénignes disparaissent habituellement en quelques jours ou en quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'insuline est mal administrée (présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou technique d'injection inadéquate), ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un de ses excipients.

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux sous-cutané). On doit recommander aux patients de communiquer avec leur médecin s'ils remarquent de telles réactions.

Réactions allergiques généralisées :

Les réactions allergiques immédiates sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris à l'insuline glulisine) ou à l'un de ses excipients peuvent prendre la forme de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'hypotension, d'une réaction anaphylactique ou d'un choc et risquent de mettre la vie du patient en danger (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients qui ont déjà eu une réaction allergique à d'autres préparations d'insuline peuvent également présenter des signes d'allergie à APIDRA.

Production d'anticorps

L'administration d'insuline peut entraîner la production d'anticorps anti-insuline. Les anticorps anti-insuline présentent souvent une réactivité croisée. Au cours des essais cliniques, on a observé une réactivité croisée des anticorps anti-insuline dans les groupes de traitement par l'insuline glulisine et par les agents de comparaison (insuline lispro et insuline humaine régulière), et les pourcentages de hausse et de baisse des titres ont été semblables. On n'a pas établi de corrélation entre la hausse et la baisse de ces titres d'anticorps et les changements dans les taux d'HbA_{1c}, les doses d'insuline ou la fréquence d'hypoglycémie, et la signification clinique de la production de ces anticorps n'a pas été établie avec certitude. En théorie, la présence de tels anticorps anti-insuline nécessiterait un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie, mais aucun ajustement de cette nature n'a été constaté lors de l'analyse des données d'essais cliniques sur APIDRA.

Affections concomitantes

Les besoins en insuline peuvent être modifiés en présence de maladie, de troubles émotionnels ou de stress.

Pompe à insuline

Les patients qui utilisent une pompe à insuline externe pour administration par perfusion doivent avoir reçu la formation qui s'impose. Le médecin et le patient doivent bien tenir compte des directives que l'on retrouve dans la monographie et le dépliant de conditionnement d'APIDRA sur l'emploi d'une pompe, ainsi que celles figurant dans le manuel que fournit le fabricant de la pompe (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Perfusion sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline).

Lorsqu'il est administré par perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe à insuline externe, on ne doit pas mélanger APIDRA avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution. Le dispositif d'administration et le réservoir utilisés avec APIDRA doivent être remplacés au moins toutes les 48 heures en respectant l'asepsie. Il est important que les patients respectent ces instructions même si elles sont différentes des instructions générales figurant dans le manuel d'utilisation de la pompe. Le non-respect de ces instructions, le fonctionnement défectueux de la pompe ou du dispositif d'administration, les erreurs de manipulation ou la dégradation de l'insuline peuvent rapidement entraîner une hyperglycémie, une cétose et une acidocétose diabétique. Cette mise en garde est particulièrement pertinente dans le cas des analogues de l'insuline à action rapide dont l'absorption est plus rapide et la durée d'action plus courte. Il faut dépister et corriger promptement la cause de l'hyperglycémie, de la cétose ou de l'acidocétose diabétique. Il pourrait s'avérer nécessaire de procéder provisoirement à l'injection sous-cutanée d'APIDRA. Les patients qui recourent aux perfusions sous-cutanées continues au moyen d'une pompe à insuline doivent être formés à l'administration d'insuline par injection et doivent se procurer un autre dispositif d'administration d'insuline en cas de mauvais fonctionnement de la pompe (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe à insuline, RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – APIDRA en fiole – Injection sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline et STABILITÉ ET CONSERVATION).

Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique

Les propriétés pharmacocinétiques d'APIDRA sont généralement conservées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Comme dans le cas de toute autre insuline, les besoins en insuline APIDRA peuvent être moindres en raison de la diminution de la capacité à réaliser la gluconéogenèse et de l'atténuation du métabolisme insulinique, tel qu'on a pu le constater à la suite de traitements avec d'autres insulines (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques). Une surveillance plus étroite de la glycémie de même qu'un ajustement posologique de l'insuline ou des analogues de l'insuline, dont APIDRA, peuvent s'imposer chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique ou rénal.

Passage d'une insuline à une autre

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Des changements dans la concentration, l'horaire d'administration, la marque (fabricant), le type (p. ex., insuline régulière, insuline NPH ou analogue de l'insuline), la source (animale, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné *vs* origine animale) de l'insuline peuvent nécessiter l'ajustement de la posologie. Si des hypoglycémiants (antidiabétiques) oraux sont administrés en concomitance, il se peut qu'on doive aussi en ajuster la dose.

Populations particulières

Femmes enceintes :
On ne dispose d'aucun essai clinique rigoureux sur l'administration d'APIDRA à la femme enceinte. Les résultats d'études de reproduction animale n'ont révélé aucune différence entre APIDRA et l'insuline humaine quant à la gestation, au développement embryofœtal, à la mise bas et au développement des petits (voir la PARTIE II : TOXICOLOGIE – Toxicité sur la reproduction).

Il est essentiel de maintenir un équilibre métabolique optimal chez les patientes diabétiques et chez celles qui ont des antécédents de diabète gestationnel, avant la conception et durant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse, mais ils augmentent en général au cours des deuxième et troisième trimestres pour finalement diminuer rapidement après l'accouchement.

Une surveillance étroite de la glycémie est essentielle.

Les patientes diabétiques qui deviennent enceintes ou envisagent de le devenir doivent en informer leur médecin.

Femmes qui allaitent :
On ne sait pas si APIDRA est excrété dans le lait maternel. De nombreux médicaments, y compris l'insuline humaine, le sont. On ne dispose d'aucune étude rigoureuse et bien contrôlée sur l'administration d'APIDRA chez la femme qui allaite. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence si l'on prescrit APIDRA à une femme qui allaite. Un ajustement de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut être indiqué chez cette patiente (voir la PARTIE II : TOXICOLOGIE – Toxicité sur la reproduction).

Enfants :
L'innocuité et l'efficacité d'APIDRA ont été étudiées chez des enfants (âgé de 4 à 17 ans) atteints de diabète de type 1 [9 (1,6 %) < 6 ans, 32 (5,6 %) entre 6 et 8 ans, 149 (26 %) entre 8 et 12 ans, et 382 (67 %) > 12 ans]. APIDRA n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 4 ans. Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'emploi d'APIDRA chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Comme chez l'adulte, la dose d'APIDRA doit être adaptée à chaque enfant en fonction de ses besoins métaboliques et de fréquentes mesures de la glycémie.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :
L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez la personne âgée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Chez la personne âgée, la détérioration progressive de la fonction rénale peut s'accompagner d'une baisse constante des besoins en insuline. Une surveillance rigoureuse de la glycémie et l'ajustement posologique de l'insuline ou de ses analogues, y compris APIDRA, peuvent être nécessaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

Au cours d'essais cliniques de phase III (*n* = 2408), APIDRA a été administré à 147 patients âgés d'au moins 65 ans et à 27 patients âgés d'au moins 75 ans. La majorité de ces patients étaient atteints de diabète de type 2. La variation du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) et de la fréquence de l'hypoglycémie n'était pas différente selon l'âge, mais on ne peut écarter la possibilité que la sensibilité à l'insuline soit plus marquée chez certaines personnes âgées.

<u>Autre</u> :
La présence d'affections telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie ou un phéochromocytome peut venir compliquer la maîtrise du diabète.

<u>Stylos injecteurs compatibles avec la cartouche APIDRA</u>

La cartouche APIDRA ne doit être utilisée qu'avec les stylos injecteurs suivants :
- JuniorSTAR[MC] qui délivre APIDRA par paliers de 0,5 unité.
- ClikSTAR® qui délivre APIDRA par paliers de 1 unité.

Il faut éviter d'utiliser cette cartouche avec d'autres stylos injecteurs réutilisables, car l'exactitude de la dose administrée n'a été établie qu'avec les stylos mentionnés précédemment.

Risque d'accident au travail

La capacité de concentration ou de réaction peut être réduite en cas d'hypoglycémie, d'hyperglycémie ou, par exemple, à la suite d'un trouble visuel. Dans les circonstances où il importe de conserver cette capacité intacte (p. ex., lorsqu'on conduit un véhicule automobile ou fait fonctionner une machine), cela peut représenter un risque.

On doit donc recommander aux patients de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter l'hypoglycémie lorsqu'ils conduisent. Cela est particulièrement important chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas conscience des symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie, ou encore, qui sont sujets à des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Dans de telles circonstances, on devrait s'interroger sur l'opportunité de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans l'ensemble, les résultats des études cliniques comparant APIDRA à des insulines à action rapide n'ont révélé aucune différence par rapport à la fréquence des effets indésirables.

Les réactions défavorables observées étaient celles que l'on sait associées à cette classe de médicaments et, par conséquent, propres aux insulines.

Organisme entier :

Allergie locale
Comme dans le cas d'autres traitements insuliniques, une allergie locale peut se manifester sous forme de rougeur, de démangeaisons, d'œdème ou d'hémorragie au point d'injection de l'insuline. Ces réactions bénignes disparaissent habituellement en quelques jours ou semaines. Dans certains cas, elles peuvent être associées à d'autres facteurs que l'insuline, comme à la présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou à une technique d'injection inadéquate.

Allergie généralisée
L'allergie généralisée à l'insuline (y compris à l'insuline glulisine) est moins fréquente, mais peut se révéler plus grave. Elle peut provoquer une éruption cutanée (y compris du prurit) sur tout le corps, de l'essoufflement, une respiration sifflante, la chute de la tension artérielle, l'accélération du pouls ou la sudation. Dans les cas graves, l'allergie généralisée, y compris les réactions anaphylactiques, peut menacer le pronostic vital.

On a fait état de réactions locales et de myalgies généralisées à la suite de l'emploi du m-crésol comme excipient injectable.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie, effet indésirable souvent lié à l'emploi de l'insulinothérapie, peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient.

Comme avec toute autre insuline, des épisodes d'hypoglycémie graves ou prolongés, surtout lorsqu'ils sont récurrents, peuvent provoquer des lésions neurologiques, une perte de conscience, le coma ou la mort.

Le risque d'épisode d'hypoglycémie symptomatique (toutes catégories confondues) s'est révélé équivalent entre les patients qui recevaient APIDRA et ceux qui recevaient les insulines à courte durée d'action comme agents de comparaison en présence d'un diabète de type 1 ou 2 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 1 – Nombre de patients ayant subi au moins 1 épisode d'hypoglycémie symptomatique lors des essais ayant porté sur des adultes atteints de diabète de type 1 et 2

	Diabète de type 1				**Diabète de type 2**			
	Glulisine		**Comparateur[a]**		**Glulisine**		**Comparateur[b]**	
	n*/*N	**%**	***n*/*N***	**%**	***n*/*N***	**%**	***n*/*N***	**%**
Injection sous-cutanée	783/921	85,0	516/611	84,5	562/883	63,6	578/883	65,5
Perfusion sous-cutanée[c]	26/29	89,7	24/30	80,0	-	-	-	-

n = nombre de patients ayant subi au moins 1 épisode d'hypoglycémie; *N* = nombre de patients évaluables parmi tous les sujets admis à l'étude.
a : insuline lispro, insuline humaine régulière; b : insuline humaine régulière; c : insuline aspart

Tableau 2 – Nombre (pourcentage) d'enfants atteints de diabète de type 1 ayant présenté une hypoglycémie symptomatique

	Glulisine			**Lispro**		
	n*/*N	**(%)**	**Nombre d'épisodes**	***n*/*N***	**(%)**	**Nombre d'épisodes**
Phase de sélection/préliminaire	198/277	(71,5)	1269	213/295	(72,2)	1144
Mois 1	195/277	(70,4)	1212	184/295	(62,4)	973
Mois 2	125/274	(45,6)	781	125/295	(42,4)	756
Mois 3	158/270	(58,5)	864	168/292	(57,5)	870
Mois 4 – Fin du traitement	199/268	(74,3)	2686	199/291	(68,4)	2747
Phase de traitement complète	230/277	(83,0)	5543	238/295	(80,7)	5346

n = nombre de sujets ayant rapporté au moins 1 épisode d'hypoglycémie symptomatique; *N* = nombre de sujets randomisés et traités évaluables

Chez les enfants atteints de diabète de type 1, la fréquence globale d'hypoglycémie symptomatique était comparable entre les groupes de traitement (83 % pour l'insuline glulisine *vs* 81 % pour l'insuline lispro). Toutefois, on a observé une différence significative entre les groupes de traitement durant le premier mois de traitement à l'égard de la fréquence (70,4 % dans le groupe insuline glulisine, 62,4 % dans le groupe insuline lispro, $p = 0,0330$) et du taux mensuel (4,77 *vs* 3,59 respectivement, $p = 0,0094$) d'hypoglycémie symptomatique. Dans le cas de l'hypoglycémie symptomatique nocturne, on a observé une différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui a trait à la fréquence et au taux mensuel par sujet, avec une fréquence supérieure (39,7 % *vs* 30,5 %) et plus d'épisodes (0,25 *vs* 0,19) rapportés dans le groupe insuline glulisine. La différence était particulièrement notable durant le premier mois de traitement (fréquence [19,9 % *vs* 11,2 %] et nombre d'épisodes [0,41 *vs* 0,23]), lorsque tous les sujets avaient été randomisés suivant une période préliminaire de 4 semaines avec ajustement individualisé de la dose d'insuline lispro. La fréquence des épisodes d'hypoglycémie symptomatique grave et d'hypoglycémie symptomatique nocturne grave était comparable pour tous les groupes de traitement.

Peau et phanères

Comme dans le cas d'autres traitements insuliniques, il peut y avoir lipodystrophie au point d'injection, retardant ainsi l'absorption de l'insuline. La constante rotation des points d'injection dans une région donnée peut contribuer à prévenir cette réaction ou à en réduire la fréquence.

Gain pondéral

Un gain pondéral peut se produire au cours d'un traitement par une insuline, y compris APIDRA, et a été attribué aux effets anaboliques de l'insuline et à la diminution de la glycosurie.

Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Tableau 3 – Effets indésirables couramment observés (≥ 1 %) au cours de l'ensemble des études réalisées chez des adultes atteints d'un diabète de type 1 ou 2

Effet indésirable Système, organe/terme privilégié	Insuline glulisine (toutes les études) *n* = 1833 (% de patients)	Lispro *n* = 333 (% de patients)	Insuline humaine régulière *n* = 1161 (% de patients)	Insuline aspart *n* = 30 (% de patients)
Troubles généraux et touchant le point d'administration				
Hypertrophie au point d'injection	9 (0,5)	7 (2,1)	- (-)	- (-)
Troubles métaboliques et alimentaires				
Hypoglycémie (SAP*)	83 (4,5)	22 (6,6)	33 (2,8)	2 (6,7)
Convulsions hypoglycémiques	16 (0,9)	7 (2,1)	9 (0,8)	- (-)
Hypoglycémie non perçue	1 (0,1)	4 (1,2)	- (-)	2 (6,7)
Troubles du système nerveux				
Coma hypoglycémique	49 (2,7)	13 (3,9)	19 (1,6)	- (-)

* sans autre précision

On expose au Tableau 4 les effets indésirables survenus à une fréquence plus élevée que 1 % lors d'une étude clinique réalisée chez des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1 et traités par l'insuline glulisine (*n* = 277) ou l'insuline lispro.

Tableau 4 – Effets indésirables couramment observés (≥ 1 %) chez des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1

Effet indésirable Système, organe/terme privilégié	Insuline glulisine *n* = 277 (% de patients)	Lispro *n* = 295 (% de patients)
Troubles généraux et condition au site d'administration		
Hypertrophie au point d'injection	3 (1,1)	1 (0,3)
Troubles métaboliques et alimentaires		
Hypoglycémie (SAP*)	6 (2,2)	7 (2,4)
Convulsions hypoglycémiques	17 (6,1)	14 (4,7)
Troubles du système nerveux		
Coma hypoglycémique	1 (0,4)	3 (1,0)

* Sans autre précision

Durant les études cliniques, on n'a signalé aucune différence de portée clinique entre l'insuline glulisine et les préparations d'insuline à action rapide servant de comparateurs pour ce qui est de la fréquence globale des effets indésirables. Les réactions défavorables observées étaient celles que l'on sait associées à cette classe de médicaments et, par conséquent, propres aux insulines.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles digestifs : nausées

Troubles généraux et touchant le point d'administration : fatigue, réaction au point d'injection (SAP*), œdème périphérique, asthénie, hypertrophie du tissu adipeux, sensation de piqûre au point d'injection

Infections et infestations : cellulite

Lésions, empoisonnement et complications liées au traitement : surdosage (SAP*)

Troubles métaboliques et alimentaires : hyperglycémie (SAP*)

Troubles du système nerveux : paresthésie

Troubles cutanés et sous-cutanés : lipodystrophie acquise

* sans autre précision

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Autres :
On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action prolongée, plutôt que d'APIDRA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Voici quelques exemples d'interactions médicamenteuses pouvant survenir lors du traitement par APIDRA :

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Antidiabétiques oraux Disopyramide Fibrates Fluoxétine Inhibiteurs de l'ECA Inhibiteurs de la MAO Pentoxifylline Propoxyphène Salicylés Sulfamides	Théorique	Peuvent accentuer l'effet hypoglycémiant et augmenter la sensibilité à l'hypoglycémie	Il peut être nécessaire de surveiller étroitement la glycémie et d'ajuster la dose (la réduire) d'APIDRA.
Antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine) Corticostéroïdes Danazol Dérivés de la phénothiazine Diazoxide Diurétiques Glucagon Inhibiteurs de la protéase Isoniazide Œstrogènes et progestatifs (que renferment les contraceptifs oraux, p. ex.) Somatropine Sympathomimétiques (p. ex., adrénaline, salbutamol, terbutaline)	Théorique	Peuvent atténuer l'effet hypoglycémiant.	Il peut être nécessaire de surveiller étroitement la glycémie et d'ajuster (augmenter ou réduire) la dose d'APIDRA.
Analogues de la somatostatine Hormones thyroïdiennes	Théorique	Peuvent accroître ou diminuer les besoins en insuline.	Il peut être nécessaire de surveiller étroitement la glycémie et d'ajuster (augmenter ou réduire) la dose d'APIDRA.
Alcool Bêtabloquants Clonidine Sels de lithium	Théorique	Peuvent potentialiser ou amoindrir l'effet hypoglycémiant de l'insuline.	Il peut être nécessaire de surveiller étroitement la glycémie et d'ajuster (augmenter ou réduire) la dose d'APIDRA.
Pentamidine	Théorique	Peut causer de l'hypoglycémie, parfois suivie d'hyperglycémie.	Il peut être nécessaire de surveiller étroitement la glycémie et d'ajuster (augmenter ou réduire) la dose d'APIDRA.
Sympatholytiques comme les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine	Théorique	Les signes d'hypoglycémie peuvent être moins marqués ou inexistants.	Il peut être nécessaire de surveiller étroitement la glycémie et d'ajuster (augmenter ou réduire) la dose d'APIDRA.

Autre :

La prise concomitante d'une TZD et d'insuline n'est pas indiquée afin d'éviter le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment
Les interactions avec les aliments n'ont pas été documentées.

Interactions médicament-herbe médicinale
Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été documentées.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire
Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été documentés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'APIDRA doit être adaptée à chacun des patients et établie selon les recommandations du médecin, en fonction des besoins du patient.

APIDRA (insuline glulisine [ADN recombiné]) est un analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique qui s'est révélé équipotent à l'insuline humaine. Une unité d'APIDRA a ainsi le même effet hypoglycémiant qu'une unité d'insuline humaine régulière. Après administration par voie sous-cutanée, APIDRA présente cependant un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

APIDRA doit être injecté au cours des 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du repas. APIDRA doit normalement être intégré à un schéma thérapeutique comportant une insuline à action prolongée ou un analogue de l'insuline basale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

APIDRA s'administre par injection sous-cutanée ou par perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe convenant à l'injection d'insuline.

On doit administrer APIDRA par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, la fesse ou le deltoïde ou encore par perfusion sous-cutanée dans la paroi abdominale. Comme dans le cas de toute autre insuline, on doit veiller à faire la rotation des points d'administration dans une même région (abdomen, cuisse, fesse ou deltoïde) d'une injection à l'autre.

Comme dans le cas de toutes les insulines, le point d'injection, l'exercice physique et d'autres variables peuvent modifier la vitesse d'absorption et donc le début et la durée d'action de ce produit. On recommande la surveillance glycémique pour tous les patients diabétiques.

Administration

Préparation et manipulation

On ne doit administrer APIDRA que si la solution est claire, incolore et sans particules visibles et qu'elle a l'aspect de l'eau. Pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection, on recommande de laisser l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'injecter.

Il faut bien suivre les directives d'administration d'APIDRA au moyen d'une pompe ou d'un dispositif d'injection.

Il ne faut jamais réutiliser une fiole, une cartouche ou un stylo injecteur APIDRA SoloSTAR® une fois qu'ils sont vides, mais plutôt les jeter de façon sécuritaire.

Fiole

Avant de prélever pour la première fois de l'insuline d'une fiole, retirez le capuchon protecteur en plastique.

N'agitez pas vigoureusement la fiole, de crainte d'en faire mousser le contenu. La mousse peut empêcher de bien mesurer la dose à prélever.

Mélange d'insulines

On peut mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, sauf en cas d'administration au moyen d'une pompe (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe à insuline).

Si on mélange APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, il faut commencer par remplir la seringue avec APIDRA. Il faut procéder à l'injection immédiatement après le mélange.

On ne dispose d'aucune donnée sur le mélange d'APIDRA avec des préparations autres que l'insuline humaine NPH.

Il ne faut pas administrer les mélanges d'insulines par voie intraveineuse.

Cartouches et stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR

Les cartouches APIDRA et les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR ne sont pas conçus pour qu'on y mélange un autre type d'insuline.

En cas de mauvais fonctionnement du dispositif d'injection, on peut prélever la solution de la cartouche au moyen d'une seringue (convenant à l'administration de 100 unités d'insuline) pour l'injecter.

Perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe à insuline

On peut utiliser APIDRA pour administrer de l'insuline par perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe convenant à l'injection d'insuline. Ces patients doivent recevoir des instructions complètes sur l'utilisation d'une pompe.

Le dispositif d'administration et le réservoir utilisés avec APIDRA doivent être remplacés au moins toutes les 48 heures en respectant l'asepsie. Il est important que les patients respectent ces instructions même si elles sont différentes des instructions générales figurant dans le manuel d'utilisation de la pompe. Le non-respect de ces instructions peut entraîner des effets indésirables graves.

On ne doit pas mélanger APIDRA avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution lorsqu'il est administré au moyen d'une pompe à insuline.

Les patients qui s'administrent APIDRA par perfusion sous-cutanée doivent prévoir un autre système d'administration d'insuline en cas de défaillance de la pompe (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pompe à insuline).

SURDOSAGE

L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner de l'hypoglycémie.

Les épisodes d'hypoglycémie d'intensité légère ou modérée peuvent habituellement être corrigés en prenant des glucides par voie orale. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du médicament, l'horaire des repas ou le programme d'exercice physique.

Les épisodes plus graves, qui se soldent par un coma ou des convulsions ou encore qui s'accompagnent d'une atteinte neurologique, peuvent être traités par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon ou par l'administration intraveineuse d'une solution de glucose concentrée.

On doit maintenir la surveillance du patient même après la normalisation apparente de son état et lui administrer au besoin des glucides pour éviter la réapparition de l'hypoglycémie.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

La principale action de l'insuline et des analogues de l'insuline, y compris de l'insuline glulisine, est d'assurer la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline exerce son action hypoglycémiante en stimulant le captage du glucose par les tissus périphériques, soit les muscles squelettiques et le tissu adipeux, de même qu'en inhibant la glycogenèse hépatique. L'insuline freine la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines.

L'effet hypoglycémiant d'APIDRA et de l'insuline humaine régulière est équipotent lorsque ces produits sont administrés par voie intraveineuse.

Après administration par voie sous-cutanée, APIDRA a un effet plus rapide et de plus courte durée que celui de l'insuline humaine régulière. Cette différence a été établie au cours d'essais menés chez des volontaires sains et des patients diabétiques.

L'effet hypoglycémiant d'APIDRA et celui de l'insuline humaine régulière, administrés à raison de 0,15 U/kg, ont été évalués à différents moments relativement à la prise d'un repas standard au cours d'une étude menée chez des patients atteints de diabète de type 1 (*n* = 20) (voir la Figure 1).

Figure 1 : Effet hypoglycémiant sur une période de 6 heures

Comparaison d'APIDRA administré 2 minutes avant le début d'un repas (glulisine -avant), de l'insuline humaine régulière administrée 30 minutes avant le début d'un repas (insuline hum. rég. -30 min) (Figure 1A) et de l'insuline humaine régulière administrée 2 minutes avant un repas (insuline hum. rég. -avant) (Figure 1B). Comparaison d'APIDRA administré 15 minutes après le début d'un repas (glulisine -après) et de l'insuline humaine régulière administrée 2 minutes avant un repas (insuline hum. rég. -avant) (Figure 1C). Sur l'axe des x, le point zéro (0) correspond au début d'un repas de 15 minutes.

Figure 1A

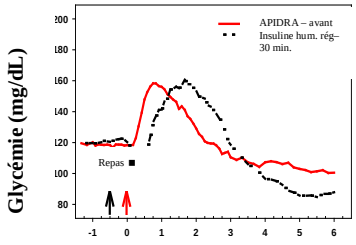


Figure 1B

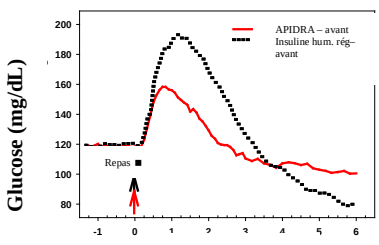
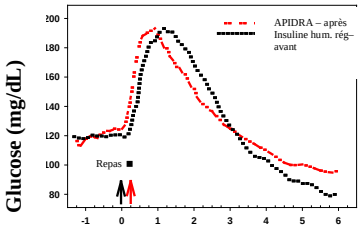


Figure 1C



Légende :

↑ = moment de l'injection de l'insuline humaine régulière
↑ = moment de l'injection d'APIDRA

Pharmacocinétique

Comme c'est généralement le cas avec les insulines offrant un début d'action rapide et une courte durée d'action, l'exposition à APIDRA est fonction de la dose administrée, et l'augmentation de l'effet du médicament présente une proportionnalité sous-linéaire avec la dose.

Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques relevés chez des sujets atteints de diabète de type 1 ayant reçu de l'insuline glulisine par voie s.-c.

Paramètres pharmacocinétiques			
Dose	0,075 U/kg	0,15 U/kg	0,3 U/kg
$ASC_{0\text{-}2\ h}$ ($\mu U.min.mL^{-1}$)	**3792** 3855 ± 677	**6676** 6832 ± 1461	**12 992** 13 237 ± 2599
$ASC_{0\text{-}fin}$ ($\mu U.min.mL^{-1}$)	**5341** 5372 ± 589	**11 196** 11 284 ± 1456	**24 891** 25 076 ± 3209
C_{max} ($\mu U.mL^{-1}$)	**42** 43 ± 9	**72** 73 ± 16	**140** 142 ± 25
Durée de séjour moyenne (min)	**115** 122 ± 50	**121** 125 ± 34	**134** 136 ± 28
T_{max} Min (*)	47 34 - 99	57 44 - 93	72 50 - 112
$T_{10\ \%\text{- ASC}}$ Min (*)	26 18 – 53	31 24 - 52	39 28 - 64
$T_{90\ \%\text{- ASC}}$ Min (*)	149 116 – 260	205 141 - 295	242 169 - 345
$T_{1/2}$ (min)	64 ± 33	55 ± 17	56 ± 17
Volume de distribution (mL/kg)	1075 ± 362	986 ± 274	930 ± 216
Vitesse de perfusion du glucose – Paramètres pharmacodynamiques			
VPG-ASC (0-2h) (mg/kg)	314 ± 156	491 ± 167	536 ± 153
VPG-ASC (0-fin) (mg/kg)	499 ± 233	1090 ± 271	1476 ± 300

Les valeurs inscrites en caractères gras représentent les moyennes géométriques; toutes les autres valeurs représentent l'écart moyen et l'écart type, sauf celles qui sont suivies du symbole (*), qui représentent les valeurs médiane, minimale et maximale.

Dans le tableau ci-dessous, on compare les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques relevés pour APIDRA (s.-c.) lors d'une étude réalisée chez des patients atteints de diabète de type 1 (n = 18) à des données historiques sur Huminsulin® Normal 100 (s.-c.) issues d'une étude menée chez des sujets adultes en bonne santé (n = 24; voir le Tableau 7).

Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques relevés pour Apidra et Huminsulin® Normal 100, administrés par voie s.-c.

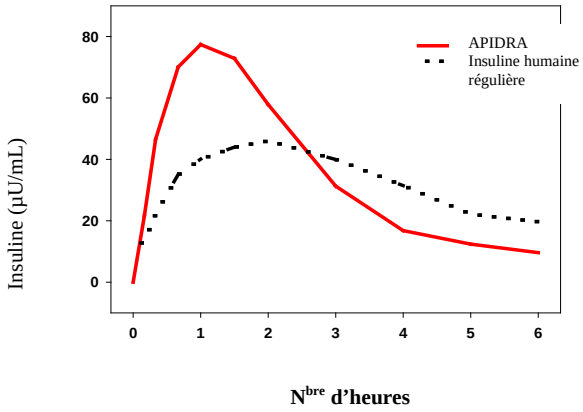
	APIDRA (N = 18)[2]	**Huminsulin Normal 100**[1] (N = 24)[3]
Dose	0,3 U/kg	0,3 UI/kg
Paramètres pharmacocinétiques		
$ASC_{0\text{-fin}}$ ($\mu U.min.mL^{-1}$)	25 076 ± 3209	17 417 ± 2348
C_{max} ($\mu U.mL^{-1}$)	142 ± 25	56 ± 16
Durée de séjour moyenne (min)	136 ± 28	229 ± 41
T_{max} Min (*)	72 50 – 112	120 60 - 240
$T_{10\ \%\text{- ASC}}$ Min (*)	39 28 – 64	58 45 - 81
$T_{90\ \%\text{- ASC}}$ Min (*)	242 169 – 345	448 321-590
$T_{1/2}$ (min)	56 ± 17	64 ± 28[4]
Volume de distribution (mL/kg)	930 ± 216	2375 ± 963
Vitesse de perfusion du glucose – Paramètre pharmacodynamique		
VPG-ASC (0-fin) (mg/kg)	1476 ± 300	3032 ± 743

Les valeurs représentent l'écart moyen et l'écart type, sauf celles qui sont suivies du symbole (*), qui représentent les valeurs médiane, minimale et maximale.
[1] Données historiques et radio-immunodosage différent de celui utilisé durant l'étude sur Apidra
[2] Patients atteints de diabète de type 1
[3] Sujets adultes en bonne santé
[4] N = 23

Absorption et biodisponibilité : Les profils pharmacocinétiques ont révélé que l'absorption de l'insuline glulisine était jusqu'à 2 fois plus rapide que celle de l'insuline humaine régulière chez des volontaires sains et des patients atteints de diabète (de type 1 ou 2), la concentration maximale de la première étant aussi jusqu'à 2 fois plus élevée que celle de la seconde.

Au cours d'une étude menée chez des patients atteints de diabète de type 1 (n = 20), l'administration par voie sous-cutanée de 0,15 U/kg d'insuline glulisine et d'insuline humaine régulière a donné les résultats suivants : un délai médian d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de 55 minutes (entre 34 et 91 minutes) et une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 82 µU/mL (entre 42 et 134 µU/mL) dans le cas de l'insuline glulisine et un T_{max} médian de 82 minutes (entre 52 et 308 minutes) et une C_{max} de 46 µUI/mL (entre 32 et 70 µUI/mL) dans celui de l'insuline humaine régulière. La durée moyenne du séjour dans l'organisme était plus courte (durée médiane : 98 minutes, entre 55 et 149 minutes) dans le cas de l'insuline glulisine que dans celui de l'insuline humaine régulière (durée médiane : 161 minutes, entre 133 et 193 minutes) (voir la Figure 2).

Figure 2 : Profil pharmacocinétique de l'insuline glulisine et de l'insuline humaine régulière chez des patients atteints de diabète de type 1 après administration d'une dose de 0,15 U/kg



Lorsque APIDRA a été injecté par voie sous-cutanée dans différentes régions de l'organisme, les courbes de concentration en fonction du temps ont été semblables, l'absorption étant légèrement plus rapide lorsque le produit a été injecté dans l'abdomen que lorsqu'il l'a été dans le deltoïde ou la cuisse (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La biodisponibilité absolue de l'insuline glulisine après administration par voie sous-cutanée est d'environ 70 %, quelle que soit la région de l'injection (abdomen 73 %, deltoïde 71 %, cuisse 68 %). Le T_{max} était de 44 minutes (entre 27 et 69 minutes) suivant l'injection dans l'abdomen, de 58 minutes (entre 30 et 85 minutes) lorsque l'injection était donnée dans le deltoïde et de 66 minutes (entre 35 et 108 minutes) lorsqu'elle était donnée dans la cuisse.

Distribution et excrétion : La distribution et l'excrétion de l'insuline glulisine et de l'insuline humaine régulière après administration par voie intraveineuse sont semblables, les volumes de distribution étant respectivement de 13 L et de 21 L et les demi-vies, de 13 minutes et de 17 minutes. Après administration par voie sous-cutanée, l'insuline glulisine est excrétée plus rapidement que l'insuline humaine régulière, sa demi-vie apparente étant de 42 minutes, comparativement à 86 minutes dans le cas de l'insuline humaine régulière.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : On a évalué les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline glulisine et de l'insuline humaine régulière au cours d'une étude menée chez des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1 (enfants âgés de 7 à 11 ans, *n* = 10 et adolescents âgés de 12 à 16 ans, *n* = 10). Les différences relatives par rapport à ces propriétés entre l'insuline glulisine et l'insuline humaine régulière chez les enfants et les adolescents atteints de diabète de type 1 étaient semblables à celles observées chez les adultes sains et les adultes atteints de diabète de type 1.

Sexe : On ne possède aucun renseignement sur l'effet du sexe sur la pharmacocinétique de l'insuline glulisine. Cependant, au cours des essais cliniques de phase III menés chez les adultes (*n* = 2408), l'analyse de sous-groupes établis en fonction du sexe n'a mis en évidence aucune

différence d'innocuité ni d'efficacité entre l'insuline glulisine et les autres préparations d'insuline à courte durée d'action.

Insuffisance hépatique : On n'a pas étudié l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine. Cependant, certaines études portant sur l'insuline humaine ont permis d'établir l'augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Race : On ne possède aucun renseignement sur l'effet de la race sur la pharmacocinétique de l'insuline glulisine.

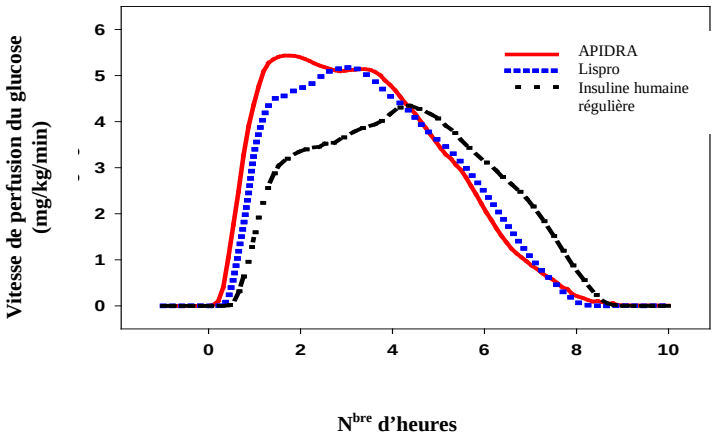
Insuffisance rénale : Les résultats d'études portant sur l'insuline humaine ont révélé l'augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Au cours d'une étude menée chez 24 sujets non diabétiques présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine > 80 mL/min, de 30 à 50 mL/min et < 30 mL/min), les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine ont généralement été conservées (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Femmes enceintes : L'effet de la grossesse sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline glulisine n'a pas fait l'objet d'étude.

Femmes qui allaitent : On ignore si APIDRA est excrété dans le lait maternel.

Obésité : Dans une population de non-diabétiques obèses, le début d'action de l'insuline glulisine et de l'insuline lispro est demeuré plus rapide que celui de l'insuline humaine régulière, tout comme leur durée d'action est demeurée plus courte que celle de cette dernière. Le début d'action rapide était davantage soutenu pour l'insuline glulisine que pour l'insuline lispro (voir la Figure 3).

Figure 3 : Vitesse de perfusion du glucose après injection sous-cutanée de 0,3 U/kg d'APIDRA (insuline glulisine), d'insuline lispro et d'insuline humaine régulière dans une population de personnes obèses



STABILITÉ ET CONSERVATION

Fioles

Fioles intactes :
Les fioles APIDRA qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder APIDRA à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. APIDRA ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Fioles ouvertes (en cours d'utilisation) :
Les fioles APIDRA ouvertes peuvent être conservées au réfrigérateur ou non (à une température se situant entre 15 et 25 °C) jusqu'à 28 jours, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 25 °C. Les fioles APIDRA qui ont été ouvertes doivent être jetées au bout de 28 jours, même si elles contiennent de l'insuline et peu importe si elles ont été réfrigérées ou non.

Les fioles APIDRA qui ont été ouvertes ne doivent pas être gardées au congélateur ni exposées au gel. Si les fioles gèlent ou qu'elles sont exposées à une chaleur excessive, elles doivent être jetées.

Cartouches

Cartouches intactes :
Les cartouches APIDRA qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder APIDRA à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. APIDRA ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Cartouches ouvertes (en cours d'utilisation) :
Les cartouches APIDRA ouvertes qui ont été insérées dans un stylo injecteur ne doivent pas être réfrigérées, mais plutôt conservées jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 25 ºC, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 25 °C. Si la cartouche contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'elle est exposée à une chaleur excessive, elle doit être jetée. La cartouche ouverte en cours d'utilisation ne doit jamais être retirée du stylo injecteur, puis réinsérée par la suite.

Stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR

Stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR (emballage intact) :
Les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR qui n'ont pas été ouverts doivent être conservés au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder APIDRA à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. APIDRA ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR (en cours d'utilisation) :
Les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR ouverts en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais plutôt conservés jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 25 ºC, pourvu qu'ils soient gardés à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 25 °C. Si le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR qui ont été ouverts ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR gèlent, ils doivent être jetés.

Comme on doit le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, garder ce produit hors de la portée des enfants.

Dispositifs d'administration par perfusion
Les dispositifs d'administration par perfusion (réservoirs, tubulures et cathéters) ainsi que le réservoir contenant APIDRA doivent être jetés au plus tard après 2 jours d'utilisation ou après toute exposition à une température dépassant 37 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Voir aussi la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR. On doit indiquer aux patients de lire le feuillet de renseignements fourni avec APIDRA EN FIOLE, APIDRA EN CARTOUCHE, les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR pour obtenir de l'information additionnelle. On doit également indiquer aux patients de lire le mode d'emploi des stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR ou le manuel d'utilisateur APIDRA SoloSTAR pour obtenir plus de détails sur l'utilisation de ces dispositifs.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les fioles, les cartouches et les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR renferment une solution stérile d'insuline glulisine devant être administrée par injection. APIDRA (insuline glulisine [ADN recombiné]) se compose d'insuline glulisine dissoute dans une solution aqueuse claire.

Un millilitre d'APIDRA renferme 100 unités d'insuline glulisine, ainsi que des excipients : m-crésol, trométamol, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour injection. Le pH d'APIDRA est d'environ 7,3 et est ajusté par l'ajout de solutions aqueuses d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium.

APIDRA (insuline glulisine [ADN recombiné]) 100 unités par mL est offert dans les formats suivants :

- fioles de 10 mL;
- cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR;
- stylos injecteurs de 3 mL APIDRA SoloSTAR (stylos préremplis jetables), boîte de 5.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : insuline glulisine (ADN recombiné)

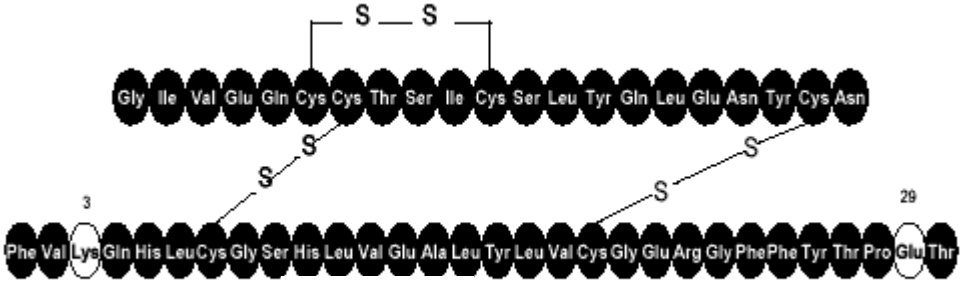
Nom chimique : 3^{B}-lysine-29^{B}-acide glutamique-insuline humaine

Formule moléculaire : $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$

Masse moléculaire : 5823

Formule développée :

Chaîne A


S — S
Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
S
S
S
S
3
29
Phe Val Lys Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Glu Thr

Chaîne B

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité d'APIDRA (insuline glulisine) ont été évaluées chez des adultes atteints de diabète des types 1 et 2 (n = 2408) ainsi que chez des enfants et des adolescents (âgés de 4 à 17 ans) atteints de diabète de type 1 (n = 572). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était l'équilibre glycémique, mesuré par le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}).

Diabète de type 1

Un essai ouvert de 26 semaines avec randomisation et témoin actif a été mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (n = 672) afin de comparer l'innocuité et l'efficacité d'APIDRA et de l'insuline lispro administrés par voie sous-cutanée au cours des 15 minutes précédant un repas. L'insuline glargine (LANTUS®), administrée dans les 2 groupes une fois par jour le soir, a servi d'insuline basale. Une période préliminaire de 4 semaines au cours de laquelle on a administré de l'insuline lispro en association à de l'insuline glargine a précédé l'essai; on a ensuite procédé à la randomisation. L'équilibre glycémique et le taux d'épisodes d'hypoglycémie commandant l'intervention d'un tiers étaient comparables dans les 2 groupes traités. Le nombre d'injections quotidiennes d'insuline et la dose quotidienne totale d'APIDRA et d'insuline lispro étaient également semblables. On a observé la diminution du taux d'HbA_{1c} chez les patients traités par APIDRA sans qu'il y ait augmentation de la dose d'insuline basale administrée (voir le Tableau 8).

Tableau 8 : Adultes atteints de diabète de type 1

Durée du traitement	26 semaines	
Traitement en association avec l'insuline basale suivante :	LANTUS® (insuline glargine)	
	APIDRA	Insuline lispro
Nombre de sujets traités	339	333
HbA_{1c} (%)		
Moyenne à la fin de l'étude	7,46	7,45
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	-0,14	-0,14
APIDRA – Insuline lispro	0,00	
IC de 95 % pour la différence de traitement	(-0,09; 0,10)	
Dose d'insuline basale (U/jour)		
Moyenne à la fin de l'étude	24,16	26,43
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	0,12	1,82
Dose d'insuline à action rapide (U/jour)		
Moyenne à la fin de l'étude	29,03	30,12
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	-1,07	-0,81
Hypoglycémie grave*		
Nombre de sujets (%)	16/335 (4,8)	13/326 (4,0)
Fréquence (épisode/mois/patient)	0,02	0,02
Nombre moyen d'injections quotidiennes d'insuline à action rapide	3,36	3,42

* épisode commandant l'intervention d'un tiers au cours des 3 derniers mois de l'étude
IC = intervalle de confiance

Diabète de type 1 chez l'enfant

Un essai ouvert de phase III de 26 semaines avec témoin actif (*n* = 572) a été mené dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'APIDRA administré par voie sous-cutanée au cours des 15 minutes qui précédaient un repas chez des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1, en comparaison avec l'insuline lispro. On a utilisé comme insuline basale LANTUS (insuline glargine), administré 1 fois par jour le soir, ou l'insuline NPH, administrée 2 fois par jour (le matin et le soir). L'essai comportait une phase préliminaire de 4 semaines durant laquelle les patients ont reçu de l'insuline NPH ou de l'insuline glargine jumelée à de l'insuline lispro, suivie d'une phase de traitement de 26 semaines visant à comparer l'insuline glulisine et l'insuline lispro, administrées au moins 2 fois par jour au cours des 15 minutes précédant un repas, en association avec de l'insuline NPH administrée 2 fois par jour ou de l'insuline glargine administrée 1 fois par jour le soir. La plupart des patients étaient de race blanche (91 %). Cinquante pour cent des sujets étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 12,5 ans (fourchette de 4 à 17 ans). L'IMC moyen était de 20,6 kg/m^2. L'équilibre glycémique (voir le Tableau 9) était comparable pour les 2 schémas de traitement.

Tableau 9 : Enfants atteints de diabète de type 1

Durée du traitement	26 semaines (IDT modifiée)	
Traitement en association avec :	Insuline NPH ou LANTUS® (insuline glargine)	
	APIDRA	Insuline lispro
HbA_{1c} (%)		
Nombre de patients	271	291
Moyenne au départ	8,20	8,17
Moyenne à la fin de l'étude	8,31	8,37
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	0,10	0,16
APIDRA – Insuline lispro	-0,06	
IC de 95 % pour la différence de traitement	(-0,24; 0,12)	
Dose d'insuline basale (U/jour)		
Moyenne au départ	27,20	26,55
Moyenne à la fin de l'étude	28,44	28,86
Dose d'insuline à action rapide (U/jour)		
Moyenne au départ	24,26	24,34
Moyenne à la fin de l'étude	25,48	26,97
Pourcentage de patients dont le nombre moyen d'injections quotidiennes d'insuline à action rapide était supérieur ou égal à 3	77,0	80,3
Poids corporel (en kg)		
Moyenne au départ	51,5	50,8
Moyenne à la fin de l'étude	53,6	53,0
Variation moyenne du poids par rapport au départ	2,2	2,2

IDT = intention de traiter; IC = intervalle de confiance

Diabète de type 2

Un essai ouvert de 26 semaines avec randomisation et témoin actif a été mené chez des patients atteints de diabète de type 2 (*n* = 876) qui suivaient une insulinothérapie afin de comparer l'innocuité et l'efficacité d'APIDRA administré au cours des 15 minutes qui précédaient un repas et de l'insuline humaine régulière administrée 30 à 45 minutes avant un repas. De l'insuline NPH administrée 2 fois par jour a servi d'insuline basale. Tous les patients ont participé à une période préliminaire de 4 semaines au cours de laquelle l'insuline humaine régulière a été associée à l'insuline NPH. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de 34,55 kg/m^2. Au moment de la randomisation, 58 % des patients étaient traités par un antidiabétique oral; on leur a indiqué d'en poursuivre la prise à la même dose. La majorité des patients (79 %) mélangeaient leur insuline à action rapide avec l'insuline NPH immédiatement avant l'injection. Au terme de l'essai, le taux d'HbA1c avait subi une variation de l'ordre de -0,46 chez les patients traités par l'insuline glulisine et de -0,30 chez ceux traités par l'insuline humaine régulière par rapport aux valeurs de départ. Les 2 traitements affichaient une différence moyenne corrigée de -0,16 (IC de 95 % : -0,26 à -0,05) et une valeur de *p* respective de 0,0029. À la fin de la période de traitement, la glycémie postprandiale était plus basse dans le groupe recevant APIDRA que dans le groupe recevant l'insuline humaine régulière. Le taux d'épisodes d'hypoglycémie commandant l'intervention d'un tiers était comparable pour les 2 schémas thérapeutiques. Aucune différence n'a été signalée entre les groupes traités par APIDRA et l'insuline humaine régulière quant au nombre d'injections quotidiennes ou de doses d'insuline basale ou à action rapide (voir le Tableau 10).

Tableau 10 : Adultes atteints de diabète de type 2

Durée du traitement	26 semaines	
Traitement en association avec l'insuline basale suivante :	Insuline humaine NPH	
	APIDRA	Insuline humaine régulière
Nombre de sujets traités	435	441
HbA_{1c} (%)		
Moyenne à la fin de l'étude	7,11	7,22
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	-0,46	-0,30
APIDRA – Insuline humaine régulière	-0,16	
IC de 95 % pour la différence de traitement	(-0,26; -0,05)	
Dose d'insuline basale (U/jour)		
Moyenne à la fin de l'étude	65,34	63,05
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	5,73	6,03
Dose d'insuline à action rapide (U/jour)		
Moyenne à la fin de l'étude	35,99	36,16
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	3,69	5,00
Hypoglycémie grave*		
Nombre de sujets (%)	6/416 (1,4)	5/420 (1,2)
Fréquence (épisode/mois/patient)	0,00	0,00
Nombre moyen d'injections quotidiennes d'insuline à action rapide	2,27	2,24

* épisode commandant l'intervention d'un tiers au cours des 3 derniers mois de l'étude
IC = intervalle de confiance

Administration préprandiale et postprandiale (diabète de type 1)

Un essai ouvert de 12 semaines avec randomisation et témoin actif a été mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (*n* = 860) afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'APIDRA administré à différents moments par rapport à un repas. APIDRA était administré par vois sous-cutanée dans les 15 minutes qui précédaient ou dans les 20 minutes qui suivaient le début du repas, ou immédiatement après ce dernier, et de l'insuline humaine régulière était administrée par voie sous-cutanée 30 à 45 minutes avant un repas. On a comparé les administrations préprandiale et postprandiale d'APIDRA à celle d'insuline humaine régulière ainsi que les administrations préprandiale et postprandiale d'APIDRA. De l'insuline glargine administrée dans tous les groupes 1 fois par jour au coucher a servi d'insuline basale. Une période préliminaire de 4 semaines au cours de laquelle on a associé l'insuline humaine régulière à l'insuline glargine a précédé l'étude; on a ensuite procédé à la randomisation. L'équilibre glycémique et le taux d'épisodes d'hypoglycémie commandant l'intervention d'un tiers étaient comparables pour tous les schémas thérapeutiques. On a observé une réduction marquée du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur de départ dans les 3 groupes traités. Le nombre total d'injections quotidiennes d'insuline n'a pas varié par rapport à la valeur de départ pour aucun schéma thérapeutique. On a noté l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline à action rapide dans le cas de l'insuline humaine régulière (voir le Tableau 11).

Tableau 11 : Adultes atteints de diabète de type 1

Durée du traitement Traitement en association avec l'insuline basale suivante :	12 semaines LANTUS® (insuline glargine) APIDRA adm. préprandiale	12 semaines LANTUS® (insuline glargine) APIDRA adm. postprandiale	12 semaines LANTUS® (insuline glargine) Insuline humaine régulière adm. préprandiale
Nombre de sujets traités	286	296	278
HbA_{1c} (%)			
Moyenne à la fin de l'étude	7,46	7,58	7,52
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ*	-0,26	-0,11	-0,13
Dose d'insuline basale (U/jour)			
Moyenne à la fin de l'étude	29,49	28,77	28,46
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	0,99	0,24	0,65
Dose d'insuline à action rapide (U/jour)			
Moyenne à la fin de l'étude	28,44	28,06	29,23
Variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ	-0,88	-0,47	1,75
Hypoglycémie grave**			
Nombre de sujets (%)	24/286 (8,4)	25/296 (8,4)	28/278 (10,1)
Fréquence (épisode/mois/patient)	0,05	0,05	0,13
Nombre moyen d'injections quotidiennes d'insuline à action rapide	3,15	3,13	3,03

* Différence de traitement – variation moyenne corrigée par rapport à la valeur de départ (intervalle de confiance de 98,33 % pour la différence de traitement) : APIDRA administration préprandiale *vs* insuline humaine régulière -0,13 (-0,26; 0,01); APIDRA administration postprandiale *vs* insuline humaine régulière 0,02 (-0,11; 0,16); APIDRA administration postprandiale *vs* préprandiale 0,15 (0,02; 0,29).

** épisode commandant l'intervention d'un tiers durant toute la période de traitement

Perfusion sous-cutanée d'insuline (diabète de type 1)

Afin d'évaluer l'administration d'APIDRA au moyen d'une pompe externe, un essai ouvert de 12 semaines avec randomisation et témoin actif (comparaison d'APIDRA et de l'insuline aspart) a été mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (*n* = 59). On a noté un faible taux mensuel d'occlusion de cathéters dans les 2 groupes traités (APIDRA : 0,08 occlusion/mois; insuline aspart : 0,15 occlusion/mois). La fréquence des réactions au point d'injection était semblable dans le cas d'APIDRA (*n* = 3/29; 10,3 %) et de l'insuline aspart (*n* = 4/30; 13,3 %).

Les pompes et les dispositifs d'administration ayant servi à l'évaluation d'APIDRA sont les suivants : pompes Disetronic® H-Tron® plus V100 et D-Tron^MC avec des cathéters Disetronic (Rapid^MC, Rapid C^MC et D^MC, et Tender^MC) et pompe MiniMed® modèles 506, 507, 507c et 508 avec des cathéters MiniMed (Sof-set Ultimate QR^MC et Quick-set^MC).

TOXICOLOGIE

Toxicité consécutive à l'administration de doses uniques et de doses répétées

On a réalisé des études de toxicité à doses uniques et à doses répétées chez des souris, des rats et des chiens afin de prévoir le profil d'innocuité de l'insuline glulisine en vue de son usage thérapeutique chez l'humain. Toutes les études portaient sur des animaux présentant une glycémie normale. Après l'injection d'une dose unique d'insuline glulisine, la DL_{50} approximative a été supérieure à 1000 U/kg chez les rats et les souris et de 40 U/kg chez les chiens. Par ailleurs, l'administration sous-cutanée de doses quotidiennes répétées d'insuline glulisine aux rats a permis d'établir la dose sans effet indésirable observée (DSEIO) chez ces animaux à 50 U/kg après 1 mois et à 5 U/kg après 6 mois. Chez les chiens, la DSEIO était de 1 U/kg tant après 1 mois qu'après 6 mois.

Le profil toxicologique de l'insuline glulisine s'est limité aux effets causés par une hypoglycémie excessive attribuable à l'action pharmacodynamique exagérée du composé après l'administration de doses élevées à des animaux présentant une glycémie normale. Les études de toxicité à doses répétées menées chez les rats et les chiens n'ont apporté aucun résultat imprévu différent de ceux obtenus avec l'insuline humaine régulière.

Au cours des études de toxicité, les effets liés à l'administration d'insuline glulisine étaient proportionnels à la dose, réversibles et relevés uniquement aux doses toxiques. Les observations cliniques et les anomalies pathologiques mises en évidence lors de ces études se sont révélées similaires ou comparables à celles constatées chez l'humain à la suite d'une hyperinsulinémie ou d'une hypoglycémie. Dans certains cas, la présence d'une hypoglycémie excessive a entraîné la mort des animaux. Les données obtenues chez les animaux sains et non diabétiques ne témoignent d'aucun effet toxique particulier de l'insuline glulisine pour l'humain, chez qui le médicament est administré pour ses effets hypoglycémiants, à des doses thérapeutiques.

Carcinogenèse

On a mené une étude de toxicité à doses répétées de 12 mois chez des rats Sprague-Dawley. L'insuline glulisine a été administrée aux doses suivantes : 2,5, 5, 20 et 50 U/kg, 2 fois par jour (ce qui se traduit par une exposition équivalant respectivement à environ 26, 54, 258 et 662 fois la C_{max} atteinte chez l'humain à la dose moyenne administrée à ce dernier). La fréquence de la mortalité a augmenté de façon proportionnelle à la dose dans les groupes ayant reçu respectivement 20 ou 50 U/kg d'insuline glulisine ou 20 ou 50 UI/kg d'insuline humaine régulière, 2 fois par jour. De façon générale, les mâles étaient plus gravement touchés que les femelles, et la mortalité était invariablement plus élevée dans les groupes qui avaient reçu l'insuline humaine régulière, à des doses comparables.

Au cours de cette étude, les effets de l'insuline glulisine sur la prolifération cellulaire des glandes mammaires ont été évalués par expression immunohistochimique de l'épitope Ki-67. On n'a observé aucune différence significative entre les groupes traités par l'insuline glulisine et l'insuline humaine régulière et le groupe témoin quant à cette prolifération.

Tableau 12 : Insuline glulisine – Fréquence des tumeurs mammaires chez des rates SD lors d'une étude de toxicité de 12 mois (30 rates/groupe)

		Insulin glulisine				Insuline humaine régulière		
	Témoins	2 x 2,5 U/kg	2 x 5,0 U/kg	2 x 20 U/kg	2 x 50 U/kg	2 x 5,0 UI/kg	2 x 20 UI/kg	2 x 50 UI/kg
N^{bre} total de rates porteuses de tumeurs (bénignes ou malignes)	0	6*	3	6*	3	3	6*	4

*Augmentation significative du nombre de porteuses lors du test unilatéral par la méthode exacte de Fisher ($p < 0,05$)
Aucune dépendance relative à la dose reçue dans les groupes traités par l'insuline glulisine quant à la fréquence des tumeurs signalées lors du test des tendances de Peto ($p < 0,01$).

Mutagenèse

L'insuline glulisine ne s'est pas révélée mutagène à la suite des épreuves suivantes : test d'Ames, recherche des aberrations chromosomiques sur cellules mammaliennes (*in vitro* sur des cellules V79 et *in vivo* par le test du micronoyau sur érythrocytes).

Perturbation de la fertilité

Au cours d'études de fertilité menées chez des rats et des rates, on n'a observé aucun effet néfaste sur la fertilité mâle et femelle ni sur la capacité générale de reproduction des animaux après l'administration quotidienne par voie sous-cutanée de doses allant jusqu'à 10 U/kg (soit une exposition équivalant à environ 50 fois la C_{max} atteinte chez l'humain à la dose moyenne administrée à ce dernier).

Toxicité sur la reproduction

Tableau 13 : Toxicité sur la reproduction et le développement – Fertilité et développement embryonnaire précoce jusqu'à l'implantation

Espèce/ souche	Voie	Dose/Durée	N^{bre} d'animaux/ groupe	Observations
Rats Sprague Dawley	Sous-cutanée	Doses de 0, de 1, de 3,15 ou de 10 U/kg d'insuline glulisine ou HR1799 à des doses de 1 ou de 10 U/kg, 1 f.p.j., en solution dans un placebo avant l'accouplement	23 mâles et femelles	• L'administration d'insuline glulisine et de HR1799 a entraîné des signes cliniques défavorables et de la mortalité à la dose quotidienne de 10 U/kg. • Une légère prolongation de l'intervalle pré-coïtal et une faible diminution de la numération épididymaire des spermatozoïdes ont été observées dans le groupe ayant reçu HR1799 à raison de 10 U/kg. • Dans le cadre de la présente étude, la dose quotidienne sans effet indésirable observée se situe à 3,15 U/kg pour l'insuline glulisine et à 1 U/kg pour HR1799.

HR1799 = produit de référence (insuline humaine)

Tableau 14 : Toxicité sur la reproduction et le développement – Effets sur le développement embryofœtal

Espèce/ souche	Voie	Dose/Durée	N^{bre} d'animaux/ groupe	Observations
Rats Sprague Dawley	Sous-cutanée	Doses de 0, de 15, de 50, de 150 ou de 500 U/kg d'insuline glulisine, 1 f.p.j., en solution dans un placebo, du jour 6 au jour 17 de la gestation	Groupes de 6 femelles accouplées	• On a constaté de la mortalité et des signes cliniques défavorables liés au traitement attribuables à la présence d'une hypoglycémie à toutes les doses étudiées. • La consommation alimentaire a été légèrement plus élevée à la dose de 150 U/kg. • L'autopsie n'a révélé aucune anomalie pathologique liée au composé. • On a observé uniquement des sites d'implantation vides et des produits de conception dans l'utérus des animaux trouvés morts pendant l'étude. • Le poids fœtal et la longueur du sommet du crâne à la croupe étaient légèrement moindres chez les animaux ayant reçu la dose de 150 U/kg. Aucune anomalie n'a été décelée chez la progéniture des autres groupes libérée par césarienne. • Compte tenu des résultats de la présente étude, la dose de 10 U/kg/jour d'insuline glulisine est considérée comme une dose élevée appropriée pour l'étude principale.
Rats Sprague Dawley	Sous-cutanée	Doses de 0, de 1, de 3,15 ou de 10 U/kg d'insuline glulisine ou HR1799 à des doses de 1 ou de 10 U/kg, 1 f.p.j., en solution dans un placebo, du jour 6 au jour 17 de la gestation	Groupes de 20 à 25 femelles accouplées	• L'administration d'insuline glulisine et de HR1799 a entraîné des signes cliniques défavorables et de la mortalité à la dose quotidienne de 10 U/kg. • Une légère augmentation de la fréquence d'anomalies mineures des côtes a été observée chez les fœtus du groupe recevant HR1799 à cette dose toxique pour la mère. • Aucune toxicité maternelle ou embryofœtale n'a été observée après l'administration de l'insuline glulisine et de HR1799 aux doses quotidiennes respectives de 3,15 U/kg et de 1 U/kg.

Espèce/ souche	Voie	Dose/Durée	N^{bre} d'animaux/ groupe	Observations
Rats Sprague Dawley	Sous-cutanée	Doses de 1, de 3,15 ou de 10 U/kg d'insuline glulisine, 1 f.p.j., en solution dans un placebo, du jour 6 au jour 12 de la gestation	Groupes de 10 femelles accouplées	• On a constaté de la mortalité liée au traitement attribuable à la présence d'une hypoglycémie à la dose de 10 U/kg. • Aucune anomalie n'a été décelée chez la progéniture libérée par césarienne. • Les rates ont subi une exposition générale à des concentrations importantes d'insuline glulisine pendant 1 h suivant l'injection, de même qu'une augmentation surproportionnelle de la C_{max} après l'administration de doses croissantes. • La concentration plasmatique maximale d'insuline glulisine a été observée 15 minutes après l'administration du composé à l'étude (premier échantillon) dans tous les groupes traités. Elle atteignait 10,6, 46,7 et 159 ng/mL chez les animaux qui avaient respectivement reçu la dose faible, la dose intermédiaire et la dose élevée.
Lapins hima-layens	Sous-cutanée	Doses de 0, de 2, de 10 ou de 50 U/kg d'insuline glulisine, 1 f.p.j., en solution dans un placebo, du jour 6 au jour 18 de la gestation	Groupes de 6 femelles accouplées	• On a constaté de la mortalité et des signes cliniques défavorables liés au traitement attribuables à la présence d'une hypoglycémie à toutes les doses étudiées. • La consommation alimentaire a été légèrement plus élevée aux doses de 2 U/kg et de 10 U/kg. • On a observé uniquement des sites d'implantation vides et des produits de conception dans l'utérus des animaux trouvés morts pendant l'étude. Le poids fœtal et la longueur du sommet du crâne à la croupe sont demeurés normaux dans chacun des groupes. La mortalité intra-utérine a été plus élevée chez les animaux qui avaient reçu les doses de 2 U/kg et de 10 U/kg. • Compte tenu des résultats de la présente étude, la dose de 1,5 U/kg/jour d'insuline glulisine est considérée comme une dose élevée appropriée pour l'étude principale.

Espèce/ souche	Voie	Dose/Durée	N^{bre} d'animaux/ groupe	Observations
Lapins hima-layens	Sous-cutanée	Doses de 0, de 0,25, de 0,50 ou de 1,50 U/kg d'insuline glulisine ou HR1799 à des doses de 0,25 ou de 1,50 U/kg, 1 f.p.j., en solution dans un placebo, du jour 6 au jour 18 de la gestation	Groupes de 20 à 26 femelles accouplées	• L'administration d'insuline glulisine et de HR1799 a entraîné des signes cliniques défavorables et de la mortalité à la dose quotidienne de 1,5 U/kg. • On a constaté une augmentation de la fréquence de mortalité de portées entières, de même que du taux de résorption fœtale. L'examen morphologique des fœtus a révélé une augmentation des anomalies de la colonne vertébrale et des côtes. • Des signes cliniques défavorables ont également été observés chez 1 animal du groupe ayant reçu la dose de 0,5 U/kg d'insuline glulisine. Le taux de résorption fœtale était également légèrement plus élevé dans ce groupe. Aucun effet lié au composé n'a été mis en évidence lors de l'examen morphologique des fœtus. • Dans le cadre de la présente étude, la dose quotidienne sans effet indésirable observé se situe à 0,25 U/kg pour l'insuline glulisine et pour HR1799 en ce qui a trait aux effets sur la mère et sur le développement des petits.
Lapins hima-layens	Sous-cutanée	Doses de 0,25, de 0,5 ou de 1,5 U/kg d'insuline glulisine, 1 f.p.j., en solution dans un placebo, du jour 6 au jour 12 de la gestation	Groupes de 10 femelles accouplées	• On a constaté la présence de seulement 5 corps jaunes dans l'utérus de l'animal trouvé mort dans le groupe qui recevait la dose de 1,5 U/kg. • Les paramètres pharmacocinétiques de l'insuline glulisine suivant l'administration de la 7^{e} dose étaient les suivants : À 0,25 U/kg : t_{max} : 0,25 h; C_{max} : 7,8 ng/mL À 0,5 U/kg : t_{max} : 0,25 h; C_{max} : 15,3 ng/mL À 1,5 U/kg : t_{max} : 0,50 h; C_{max} : 80,2 ng/mL

HR1799 = produit de référence (insuline humaine)

Tableau 15 : Toxicité sur la reproduction et le développement – Effets sur le développement prénatal et postnatal, y compris sur la fonction maternelle

Espèce/ souche	Voie	Dose/Durée	N^bre d'animaux/ groupe	Observations
Rats Sprague Dawley	Sous-cutanée	Doses de 0, de 1, de 3,15 ou de 8 U/kg d'insuline glulisine ou HR1799 à des doses de 1 ou de 8 U/kg, 1 f.p.j., en solution dans un placebo, du jour 6 de la gestation au jour 21 après la mise bas	Groupes de 23 femelles accouplées	• L'administration de l'insuline glulisine et de HR1799 a causé des signes cliniques défavorables et de la mortalité chez les rates de la génération F_0 qui recevaient la dose quotidienne de 8 U/kg lorsque le composé était administré durant l'embryogenèse et la fœtogenèse, de même que pendant la période de lactation. Aucun effet particulier n'a été constaté sur les paramètres de naissance et sur la lactation chez les animaux de génération F_0 ni sur le développement postnatal, la fertilité ou la gestation des rates de la génération F_1. • Dans le cadre de la présente étude, la dose quotidienne sans effet indésirable observée se situe à 3,15 U/kg pour l'insuline glulisine et à 1 U/kg pour HR1799.

HR1799 = produit de référence (insuline humaine)

RÉFÉRENCES

1. Barnett AH, Owens DR. Insulin Analogues. *Lancet* 1997; 349:47-51.

2. Davidson JK, Galloway JA, Chance RE. Insulin therapy. *Dans : Davidson JK. Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-Oriented Approach.* New York: Thieme Medical Publishers, Inc.1991:266-332.

3. Pickup JC, Williams G, EDITOR. The pharmacokinetics of insulin. *Dans : Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:32.1-2.14.

4. Pickup JC, Williams G, EDITOR. Normal Metabolism: The physiology of Fuel Homoeostasy. *Dans : Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes.* Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:11.1-11.37.

5. Dreyer M. 26-week, multinational, multicenter, controlled, open, 1:1 randomized, parallel clinical trial comparing HMR1964 with insulin lispro injected subcutaneously in subjects with type 1 diabetes mellitus also using insulin glargine, and which will lead into a comparative 26-week safety extension study (HMR1964A/3011) (HMR1964A/3001). Rapport final. Service de diabétologie et de métabolisme Krankenhaus Bethanien, Hambourg (Allemagne); avril 2003. Rapport n° B2002CLN0255.

6. Ways K. 26-week, multinational, multicenter, controlled, open, 1:1 randomized, parallel clinical trial comparing HMR1964 with regular insulin injected subcutaneously in subjects with type 2 diabetes mellitus also using NPH insulin, and which will lead into a comparative 26-week safety extension study (HMR1964A/3012) (HMR1964A/3002). Rapport final. Aventis Pharmaceuticals Inc.; avril 2003. Rapport n° B2002CLN0287.

7. Ways K. 12-week, multinational, multicenter, controlled, open, 1:1:1 randomized, parallel clinical trial to assess noninferiority between pre- and posMCeal administration of HMR1964 and premeal regular human insulin in subjects with type 1 diabetes mellitus receiving insulin glargine as the basal insulin therapy, (HMR1964A/3004). Rapport final. Aventis Pharmaceuticals Inc.; avril 2003. Rapport n° B2002CLN0288.

8. Hanaire-Broutin H. 12-week, multinational, multicenter, controlled, open, 1:1 randomized, parallel clinical trial comparing the safety of HMR1964 and insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in subjects with type 1 diabetes mellitus, (HMR1964A/3006). Rapport final. Service de diabétologie, Hôpital de Rangueil (France); avril 2003. Rapport n° B2002CLN0357.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

APIDRA® EN FIOLE
insuline glulisine (ADN recombiné)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'APIDRA pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APIDRA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament
APIDRA [insuline glulisine (ADN recombiné)] est un agent antidiabétique (analogue de l'insuline humaine à action rapide obtenu par recombinaison génétique) qui est utilisé pour réduire le taux de sucre dans le sang chez les adultes et les enfants (âgés de 6 ans ou plus) atteints de diabète.

Effets de ce médicament
L'insuline est une hormone produite par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est indispensable à la bonne utilisation de la nourriture par l'organisme (le corps), en particulier des sucres. Le diabète se manifeste quand le pancréas est incapable de produire une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme ou quand l'organisme est incapable d'utiliser correctement l'insuline normalement produite.

Quand l'organisme ne produit plus une quantité suffisante d'insuline, il faut lui en fournir de l'extérieur. C'est pourquoi vous devez recevoir des injections d'insuline. APIDRA est un produit semblable à l'insuline produite par l'organisme.

APIDRA agit rapidement et son action est de courte durée, de l'ordre de 4 heures. Normalement, APIDRA doit être utilisé avec une insuline à plus longue durée d'action afin de maintenir un taux de sucre dans le sang adéquat. APIDRA peut également être utilisé avec des médicaments administrés par voie orale pour réduire le taux de sucre dans le sang.

On vous a expliqué comment vérifier régulièrement votre taux de glucose (sucre) dans le sang et dans l'urine. Il est très important de le vérifier encore plus souvent lorsque vous changez d'insuline ou que vous modifiez votre dose d'insuline. Si vos analyses de sang indiquent régulièrement des taux de sucre plus bas ou plus élevés que la normale, ou encore, si vos analyses d'urine révèlent la présence de glucose de façon répétée, cela signifie que votre diabète n'est pas bien maîtrisé; vous devez donc en informer votre professionnel de la santé.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Vous ne devez pas prendre APIDRA si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant.

Ingrédient actif
L'ingrédient actif d'APIDRA est l'insuline glulisine (ADN recombiné).

Ingrédients non médicinaux
Les ingrédients non médicinaux que renferme APIDRA sont les suivants : m-crésol, polysorbate 20, chlorure de sodium, trométamol, eau et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Formes posologiques
APIDRA est offert sous forme de solution injectable (100 U/mL) en fioles de 10 mL.

Il est également offert en :
- cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR;
- stylos injecteurs de 3 mL APIDRA SoloSTAR (stylos préremplis jetables), boîte de 5.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris APIDRA.
- La surveillance du taux de glucose dans le sang (sucre dans le sang) est recommandée chez tous les patients atteints de diabète.
- Une réaction hypoglycémique (faible taux de sucre dans le sang) ou hyperglycémique (taux élevé de sucre dans le sang) non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par l'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale. Un ajustement de la posologie pourrait alors être nécessaire.
- Lorsqu'APIDRA est administré au moment des repas, l'injection de la dose doit être faite dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du repas.
- APIDRA administré par injection sous-cutanée doit généralement être intégré à un schéma thérapeutique comportant une insuline à action intermédiaire ou prolongée. APIDRA peut également être utilisé en monothérapie et administré par perfusion au moyen d'une pompe à insuline afin de maintenir un équilibre glycémique approprié.
- On peut mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, sauf en cas d'administration au moyen d'une pompe.
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.

Les injections d'insuline jouent un rôle important dans le maintien de la maîtrise de votre diabète. Cependant, votre mode de vie – votre régime alimentaire, la surveillance rigoureuse de votre taux de sucre dans le sang, la pratique d'exercices ou d'activités physiques planifiées de même que le respect des recommandations de votre professionnel de la santé – contribue aussi, avec l'insuline, à maîtriser votre diabète.

Dans certaines circonstances, votre besoin d'insuline peut changer, par exemple si vous êtes stressé(e) ou si vous souffrez d'autres maladies (telles des infections).

Il est possible que votre diabète soit également plus difficile à contrôler si vous souffrez d'acromégalie (trop d'hormone de croissance), du syndrome de Cushing (trop d'hormone cortisol), d'hyperthyroïdie (trop d'hormone thyroïde) ou si vous présentez un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales).

Si vous prenez également d'autres médicaments administrés par voie orale pour réduire votre taux de sucre dans le sang, il se peut qu'on doive en ajuster la dose.

La prise d'un médicament de la classe des thiazolidinediones (comme la rosiglitazone et la pioglitazone), seul ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peut entraîner une insuffisance cardiaque et une enflure des membres inférieurs. Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous éprouvez des symptômes tels qu'un essoufflement, de la fatigue, une intolérance à l'effort ou une enflure des membres inférieurs.

Une hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable éventuel. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments pour faire baisser le taux de potassium ou si vous en perdez (en ayant la diarrhée, par exemple).

Gardez toujours à portée de la main une provision d'insuline ainsi que les fournitures nécessaires à l'injection. Portez toujours un bracelet d'identification médicale indiquant que vous êtes diabétique et ayez avec vous des renseignements sur votre diabète pour vous assurer de recevoir les soins appropriés en cas de complications hors de votre domicile.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action prolongée, plutôt que d'insuline glulisine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection.

Vos aiguilles et seringues sont réservées à votre usage personnel : ne les partagez pas avec quelqu'un d'autre afin d'éviter la transmission de maladies.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser APIDRA si :

- vous êtes enceinte, envisagez de le devenir ou allaitez;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes malade;
- vous faites plus d'exercice que d'habitude ou vous voulez modifier votre alimentation;

- vous êtes en voyage;
- vous conduisez, utilisez des outils ou faites fonctionner des machines;
- vous souffrez de problèmes de rein ou de foie;
- vous prenez un autre médicament, quel qu'il soit.

Votre aptitude à vous concentrer ou à réagir pourrait être diminuée si vous souffrez d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ou d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Veuillez garder à l'esprit ces éventuels problèmes dans toutes les situations où vous pourriez vous exposer, ou exposer d'autres personnes, à un risque quelconque (par exemple lorsque vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner des machines).

Vous devez contacter votre médecin pour discuter de la possibilité de conduire si vous avez :

- de fréquents épisodes d'hypoglycémie
- des signes annonciateurs d'hypoglycémie réduits ou absents.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments, y compris les produits en vente libre, et certains suppléments alimentaires (comme les vitamines) peuvent modifier les effets de l'insuline. Votre dose d'insuline ou d'autres médicaments pourrait devoir être modifiée après consultation avec votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces produits. Lisez la section « *Utilisation appropriée de ce médicament* » ci-dessous pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie

La posologie d'APIDRA doit être adaptée à chacun des patients et établie selon les recommandations de votre professionnel de la santé, en fonction de vos besoins.

APIDRA doit être administré par injection sous-cutanée dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du repas. Il peut également servir à l'injection sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline externe.

Bien des facteurs peuvent influer sur la dose d'APIDRA que vous prenez habituellement, notamment les changements apportés à votre alimentation, à vos activités physiques ou à votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre professionnel de la santé. N'hésitez pas à le consulter si vous constatez que vos besoins en insuline changent de façon marquée. Voici certaines des circonstances susceptibles de modifier la dose d'insuline dont vous pourriez avoir besoin, ou d'exiger une surveillance plus rigoureuse des analyses de sang ou d'urine.

Maladie

La maladie, surtout si elle s'accompagne de nausées et de vomissements, de diarrhée et/ou de fièvre, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, vous avez besoin d'insuline. Vous devriez établir avec votre professionnel de la santé un schéma d'administration de votre insuline en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez votre taux de sucre dans le sang ou dans l'urine plus souvent et appelez votre professionnel de la santé comme on vous l'a conseillé.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé. Il est particulièrement important pour vous et votre enfant de bien maîtriser votre diabète. Votre glycémie peut être plus difficile à équilibrer si vous êtes enceinte.

Médicaments

Informez toujours le professionnel de la santé qui vous suit des médicaments que vous prenez, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou en vente libre. Pour prévenir les interactions entre les médicaments, donnez-lui le nom de tous les produits que vous prenez sans attendre qu'il vous demande s'il y a eu des changements depuis votre dernière visite. Vos besoins en insuline peuvent augmenter si vous prenez des médicaments qui élèvent le taux de sucre dans le sang, comme les contraceptifs (sous forme de comprimés, d'injections et de timbres) ou l'hormonothérapie substitutive, les corticostéroïdes, les traitements de substitution thyroïdiens et les agents sympathomimétiques (par exemple, décongestionnants et anorexigènes [« coupe-faim »]). À l'inverse, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme des hypoglycémiants oraux, des salicylés (par exemple, l'aspirine), des antibiotiques de type sulfamide, des médicaments pour maîtriser la pression sanguine, y compris les inhibiteurs de l'ECA, et certains médicaments pour traiter les troubles psychiatriques, y compris les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs et les médicaments contre l'anxiété.

L'alcool ainsi que certains médicaments, y compris les bêtabloquants, utilisés pour maîtriser la pression sanguine, les arythmies cardiaques, les palpitations ou les maux de tête, peuvent intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant des insulines. Les signes

d'hypoglycémie peuvent aussi être moins prononcés ou absents.

Exercice physique
Si vous changez vos habitudes en ce qui concerne l'exercice physique, parlez-en à votre professionnel de la santé pour adapter vos besoins en insuline. L'exercice peut diminuer les besoins de votre organisme en insuline pendant l'activité même, mais aussi quelque temps après. Comme dans le cas de toutes les insulines, le taux d'absorption et donc le début et la durée d'action peuvent être modifiés par l'exercice physique et d'autres variables.

Voyage
Si vous prévoyez traverser des fuseaux horaires, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez ajuster vos doses d'insuline. Il serait prudent d'avoir des réserves d'insuline et de matériel d'injection quand vous partez en voyage.

Dose oubliée
L'oubli d'une dose d'APIDRA ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « *Effets secondaires et mesures à prendre* » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hyperglycémie.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose
L'injection d'une dose trop élevée d'APIDRA peut entraîner une baisse excessive de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « *Effets secondaires et mesures à prendre* » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hypoglycémie.

L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner de l'hypoglycémie.

Dans des cas sévères, on peut observer un coma, une crise d'épilepsie ou des troubles cérébraux, qui seront traités par le glucagon (injecté dans le muscle ou dans le tissu sous-cutané) ou le glucose (injecté dans la veine).

Vous devez continuer à surveiller votre taux de sucre dans le sang même si vous vous sentez mieux parce qu'une hypoglycémie peut réapparaître.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

DIRECTIVES D'EMPLOI

Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qui lui semblait le mieux pour vous. N'UTILISEZ JAMAIS UNE AUTRE PRÉPARATION D'INSULINE, À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE VOUS LE RECOMMANDE.

Mélange d'insulines
On peut mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, sauf en cas d'administration au moyen d'une pompe (voir ci-dessous la section traitant de l'injection sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline). Si on mélange APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, il faut commencer par remplir la seringue avec APIDRA. Il faut procéder à l'injection immédiatement après le mélange. Il ne faut pas administrer les mélanges d'insulines par voie intraveineuse.

Seringue appropriée
Il est important d'utiliser une seringue graduée pour les injections d'insuline 100-U puisque APIDRA renferme 100 unités/mL. L'utilisation d'une seringue inappropriée peut entraîner une erreur de dose et des complications médicales, comme une glycémie trop basse ou trop élevée.

Utilisation de la seringue
SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LE MODE D'EMPLOI DE LA SERINGUE, POUR :

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES RISQUES D'INFECTION;**
- **OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

N'utilisez qu'une seule fois les seringues et les aiguilles jetables et jetez-les de façon sécuritaire.

NE PARTAGEZ JAMAIS VOS AIGUILLES ET VOS SERINGUES AVEC UNE AUTRE PERSONNE.

Préparation de la dose

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez le nom de l'insuline sur l'étiquette de la fiole avant chaque injection.
2. Examinez l'insuline. Utilisez uniquement APIDRA si la solution est claire, incolore, sans particules visibles et a l'aspect de l'eau. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect. N'utilisez pas l'insuline après la date de péremption figurant sur l'étiquette.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection.
4. Lavez-vous les mains.
5. Il n'est pas nécessaire d'agiter la fiole ou de la faire rouler entre vos mains avant d'utiliser la solution. Un secouage vigoureux pourrait causer la formation de mousse et risquerait de nuire à la bonne mesure de la dose.
6. Si vous devez mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, vous devez commencer par remplir la seringue avec APIDRA. Reportez-vous à la section *Mélange d'Apidra avec de l'insuline humaine NPH* ci-dessous.
7. Avant de prélever de l'insuline de la fiole pour la première fois, enlevez le capuchon protecteur de plastique, mais NE RETIREZ PAS le bouchon de caoutchouc.
8. Désinfectez le bouchon de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
9. Utilisez une nouvelle seringue stérile.
10. Tirez sur le piston de la seringue pour aspirer une quantité d'air égale au nombre d'unités d'insuline à injecter. Piquez l'aiguille à travers le bouchon de caoutchouc de la fiole d'insuline et injectez l'air dans la fiole.
11. Retournez la fiole et sa seringue à l'envers en les tenant fermement d'une main.
12. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est bien dans la solution d'insuline et prélevez la bonne dose d'insuline dans la seringue.
13. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. Si oui, tentez de les faire remonter à la surface en maintenant la seringue à la verticale et en la tapotant du bout des doigts. Faites-les ensuite ressortir en poussant sur le piston et prélevez la bonne dose.
14. Retirez l'aiguille de la fiole. Veillez à ce que l'aiguille n'entre pas en contact avec quoi que ce soit avant l'injection.
15. Ne réutilisez jamais une fiole vide, mais jetez-la plutôt de façon sécuritaire.

<u>Mélange d'APIDRA avec de l'insuline humaine NPH</u>

1. On ne doit mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH que sur les recommandations du médecin.
2. Avant de prélever de l'insuline des fioles pour la première fois, enlevez le capuchon protecteur de plastique, mais NE RETIREZ PAS le bouchon de caoutchouc.
3. Désinfectez le bouchon de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
4. Tirez sur le piston de la seringue jusqu'à ce que son extrémité soit au niveau du nombre d'unités d'insuline humaine NPH à administrer. Piquez l'aiguille à travers le bouchon de caoutchouc de la fiole d'insuline humaine NPH et appuyez sur le piston; cela permet d'injecter de l'air dans la fiole. Retirez l'aiguille de la fiole sans prélever d'insuline.
5. Tirez sur le piston de la seringue jusqu'à ce que son extrémité soit au niveau du nombre d'unités d'APIDRA à administrer. Piquez l'aiguille à travers le bouchon de caoutchouc de la fiole d'APIDRA et appuyez sur le piston; cela permet d'injecter de l'air dans la fiole. Ne retirez pas l'aiguille de la fiole.
6. Retournez la fiole et sa seringue à l'envers en tenant la fiole d'une main et la seringue de l'autre. Tirez sur le piston jusqu'à la marque pour 5 unités au-delà de la dose requise.
7. S'il y a une bulle d'air, tapotez sur la seringue pour que la bulle remonte à la surface de l'insuline. Expulsez ensuite l'air dans la fiole en arrêtant à la marque pour la dose à administrer. Retirez l'aiguille de la fiole d'APIDRA.
8. Tournez doucement la fiole d'insuline humaine NPH pour mélanger la solution.
9. Piquez l'aiguille de la seringue contenant APIDRA à travers le bouchon de caoutchouc de la fiole d'insuline humaine NPH, puis retournez le flacon et la seringue, comme à l'étape 6.
10. Tirez sur le piston jusqu'à la marque du nombre d'unités à administrer (APIDRA et insuline

humaine NPH). Ne dépassez pas la dose totale requise.

11. Assurez-vous de ne pas faire pénétrer de solution APIDRA dans la fiole d'insuline humaine NPH. Si vous avez prélevé trop d'insuline humaine NPH, jetez tout le contenu de la seringue et recommencez. Ne remettez pas d'insuline dans la fiole.
12. Retirez l'aiguille de la fiole d'insuline humaine NPH. Veillez à ce que l'aiguille n'entre pas en contact avec quoi que ce soit avant l'injection.
13. Il faut procéder à l'injection immédiatement après le mélange. Il est important de toujours respecter la marche à suivre. N'utilisez jamais APIDRA si la solution est trouble.

Injection

Il n'y a pas de différence d'absorption notable d'APIDRA que celui-ci soit injecté par voie sous-cutanée dans la région abdominale, les cuisses, les fesses ou les bras. Cependant, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à une autre.

Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Pincez doucement la peau entre le pouce et l'index et insérez l'aiguille comme vous l'a montré votre professionnel de la santé. Enfoncez lentement le piston de la seringue jusqu'au fond. Comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille et maintenez une légère pression sur la peau durant quelques secondes. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.

Préparation et manipulation en vue de l'injection sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline

Il faut bien suivre les instructions portant sur l'injection d'APIDRA au moyen d'une pompe.

APIDRA peut servir à l'injection sous-cutanée continue d'insuline au moyen d'une pompe convenant à l'injection d'insuline.

Lorsqu'il est administré au moyen d'une pompe à insuline, on ne doit pas mélanger APIDRA avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution.

Les patients traités par injection sous-cutanée continue au moyen d'une pompe doivent bien connaître le mode d'emploi de la pompe. Le dispositif d'administration et le réservoir doivent être remplacés au moins toutes les 48 heures en utilisant des techniques stériles. Il est important que les patients respectent ces instructions même si elles sont différentes des instructions générales figurant dans le manuel d'utilisation de la pompe.

Les patients qui s'administrent APIDRA par injection sous-cutanée continue doivent prévoir un autre système d'administration d'insuline en cas de défaillance de la pompe.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

PROBLÈMES FRÉQUENTS LIÉS AU DIABÈTE

Hypoglycémie (réaction à la prise d'insuline)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels;
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;
- si vous avez fait un exercice physique plus intense qu'à l'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou de la drogue.

Parmi les symptômes d'hypoglycémie légère ou modérée qui peuvent se manifester soudainement, on compte les suivants :

- comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficulté à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- fatigue;
- fourmillements des mains, des pieds, des lèvres ou de la langue;
- tremblements;
- démarche instable;

- étourdissements, sensation ébrieuse ou somnolence;
- maux de tête;
- vision trouble;
- trouble de l'élocution;
- palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- sueurs froides;
- pâleur;
- cauchemars ou troubles du sommeil;
- nausées;
- sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en prenant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître les proportions appropriées de sucre à prendre.

Parmi les signes d'hypoglycémie grave, on compte les suivants :

- désorientation;
- convulsions;
- perte de conscience;
- crises d'épilepsie.

Les cas graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou du glucose par voie intraveineuse par du personnel médical. Des réactions graves, voire la mort du patient, peuvent survenir faute d'intervention immédiate du personnel médical.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même inexistants chez les patients dont le taux de sucre s'est nettement amélioré, les personnes âgées, celles qui présentent une neuropathie diabétique, qui sont atteintes de diabète depuis longtemps ou encore qui prennent certains autres médicaments simultanément. De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant que les symptômes apparaissent.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs d'une chute de leur taux de sucre dans le sang. Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez attentif aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur taux de sucre plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou l'utilisation d'appareils mécaniques. Si votre taux de sucre est inférieur à votre taux de sucre à jeun normal, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger votre état.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, ou si vous avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire et/ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie (quantité excessive de sucre dans le sang) peut se produire si votre organisme ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.

L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels;
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle qui est recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou de la drogue.

Parmi les symptômes d'hyperglycémie, on compte les suivants :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- augmentation des mictions et déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- odeur acétonique de l'haleine.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, le taux de sucre continuant d'augmenter,**

en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone.

Parmi les symptômes de l'acidocétose diabétique, on compte les suivants :

Premiers symptômes :
- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- diminution de l'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :
- respiration bruyante;
- pouls rapide.

L'hyperglycémie prolongée ou l'acidocétose diabétique peuvent causer ce qui suit :
- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- mort.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique commandent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, il se peut qu'un patient soit allergique à l'insuline. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre votre vie en danger. Si vous pensez faire une réaction allergique, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Parmi les signes d'allergie à l'insuline, on compte les suivants :
- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions cutanées possibles au point d'injection

L'injection d'insuline peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :
- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, démangeaisons, enflure ou saignement.

Dans certains cas, ces réactions peuvent être attribuables à d'autres facteurs que l'insuline, par exemple à la présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou à une technique d'injection inadéquate. Vous pouvez réduire le risque de présenter une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus pendant que vous prenez APIDRA, parlez-en à votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER APIDRA

Fioles intactes :
Les fioles APIDRA qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder APIDRA à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. APIDRA ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Fioles ouvertes (en cours d'utilisation) :
Les fioles APIDRA ouvertes peuvent être conservées au réfrigérateur ou non (à une température se situant entre 15 et 25 °C) jusqu'à 28 jours, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 25 °C. Les fioles APIDRA qui ont été ouvertes doivent être jetées au bout de 28 jours, même si elles contiennent de l'insuline et peu importe si elles ont été réfrigérées ou non.

Les fioles APIDRA qui ont été ouvertes ne doivent pas être gardées au congélateur ni exposées au gel. Si les fioles gèlent ou qu'elles sont exposées à une chaleur excessive, elles doivent être jetées.

N'utilisez pas une fiole d'APIDRA une fois passée la date de péremption imprimée sur l'étiquette ou si la solution est trouble ou renferme des particules visibles.

Dispositifs d'administration (utilisés pour l'injection sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline)
Les dispositifs d'administration (réservoirs, tubulures et cathéters) ainsi que le réservoir contenant APIDRA doivent être jetés au plus tard après 48 heures d'utilisation ou après toute exposition à une température dépassant 37 °C.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, gardez ce produit hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789
  - par la poste au:
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Il est possible d'obtenir le présent document ainsi que la version intégrale de la monographie rédigée pour les professionnels de la santé en visitant le site www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-852-6887. Ces documents sont également offerts en gros caractères.

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7V 0A3

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 11 février 2014

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

APIDRA® EN CARTOUCHE
insuline glulisine (ADN recombiné)

Les cartouches doivent TOUJOURS être utilisées avec les stylos injecteurs ClikSTAR® et JuniorSTAR^MC.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'APIDRA pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APIDRA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament
APIDRA [insuline glulisine (ADN recombiné)] est un agent antidiabétique (analogue de l'insuline humaine à action rapide obtenu par recombinaison génétique) qui est utilisé pour réduire le taux de sucre dans le sang chez les adultes et les enfants (âgés de 6 ans ou plus) atteints de diabète.

Effets de ce médicament
L'insuline est une hormone produite par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est indispensable à la bonne utilisation de la nourriture par l'organisme (le corps), en particulier des sucres. Le diabète se manifeste quand le pancréas est incapable de produire une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme ou quand l'organisme est incapable d'utiliser correctement l'insuline normalement produite.

Quand l'organisme ne produit plus une quantité suffisante d'insuline, il faut lui en fournir de l'extérieur. C'est pourquoi vous devez recevoir des injections d'insuline. APIDRA est un produit semblable à l'insuline produite par l'organisme.

APIDRA agit rapidement et son action est de courte durée, de l'ordre de 4 heures. Normalement, APIDRA doit être utilisé avec une insuline à plus longue durée d'action afin de maintenir un taux de sucre dans le sang adéquat. APIDRA peut également être utilisé avec des médicaments administrés par voie orale pour réduire le taux de sucre dans le sang.

On vous a expliqué comment vérifier régulièrement votre taux de glucose (sucre) dans le sang et dans l'urine. Il est très important de le vérifier encore plus souvent lorsque vous changez d'insuline ou que vous modifiez votre dose d'insuline. Si vos analyses de sang indiquent régulièrement des taux de sucre plus bas ou plus élevés que la normale, ou encore, si vos analyses d'urine révèlent la présence de glucose de façon répétée, cela signifie que votre diabète n'est pas bien maîtrisé; vous devez donc en informer votre professionnel de la santé.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Vous ne devez pas prendre APIDRA si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant.

Ingrédient actif
L'ingrédient actif d'APIDRA est l'insuline glulisine (ADN recombiné).

Ingrédients non médicinaux
Les ingrédients non médicinaux que renferme APIDRA sont les suivants : m-crésol, polysorbate 20, chlorure de sodium, trométamol, eau et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Formes posologiques
APIDRA est offert sous forme de solution injectable (100 U/mL) en :
cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR.

Il est également offert en :
- fioles de 10 mL;
- stylos injecteurs de 3 mL APIDRA SoloSTAR (stylos préremplis jetables), boîte de 5.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris APIDRA.
- La surveillance du taux de glucose dans le sang (taux de sucre dans le sang) est recommandée chez tous les patients atteints de diabète.
- Une réaction hypoglycémique (faible taux de sucre dans le sang) ou hyperglycémique (taux élevé de sucre dans le sang) non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par l'insuline doit se faire avec prudence et sous

surveillance médicale. Un ajustement de la posologie pourrait alors être nécessaire.
- Lorsqu'APIDRA est administré au moment des repas, l'injection de la dose doit être faite dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du repas.
- APIDRA administré par injection sous-cutanée doit généralement être intégré à un schéma thérapeutique comportant une insuline à action intermédiaire ou prolongée. APIDRA peut également être utilisé en monothérapie et administré par perfusion au moyen d'une pompe à insuline afin de maintenir un équilibre glycémique approprié.
- On peut mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, sauf en cas d'administration au moyen d'une pompe.
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.

Les injections d'insuline jouent un rôle important dans le maintien de la maîtrise de votre diabète. Cependant, votre mode de vie – votre régime alimentaire, la surveillance rigoureuse de votre taux de sucre dans le sang, la pratique d'exercices ou d'activités physiques planifiées de même que le respect des recommandations de votre professionnel de la santé – contribue aussi, avec l'insuline, à maîtriser votre diabète.

Dans certaines circonstances, votre besoin d'insuline peut changer, par exemple si vous êtes stressé(e) ou si vous souffrez d'autres maladies (telles des infections).

Il est possible que votre diabète soit également plus difficile à contrôler si vous souffrez d'acromégalie (trop d'hormone de croissance), du syndrome de Cushing (trop d'hormone cortisol), d'hyperthyroïdie (trop d'hormone thyroïde) ou si vous présentez un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales).

Si vous prenez également d'autres médicaments administrés par voie orale pour réduire votre taux de sucre dans le sang, il se peut qu'on doive en ajuster la dose.

La prise d'un médicament de la classe des thiazolidinediones (comme la rosiglitazone et la pioglitazone), seul ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peut entraîner une insuffisance cardiaque et une enflure des membres inférieurs. Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous éprouvez des symptômes tels qu'un essoufflement, de la fatigue, une intolérance à l'effort ou une enflure des membres inférieurs.

Une hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable éventuel. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments pour faire baisser le taux de potassium ou si vous en perdez (en ayant la diarrhée, par exemple).

Gardez toujours à portée de la main une provision d'insuline ainsi que les fournitures nécessaires à l'injection. Portez toujours un bracelet d'identification médicale indiquant que vous êtes diabétique et ayez avec vous des renseignements sur votre diabète pour vous assurer de recevoir les soins appropriés en cas de complications hors de votre domicile.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action prolongée, plutôt que d'insuline glulisine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection.

Vos aiguilles et seringues sont réservées à votre usage personnel : ne les partagez pas avec quelqu'un d'autre afin d'éviter la transmission de maladies.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser APIDRA si :
- vous êtes enceinte, envisagez de le devenir ou allaitez;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes malade;
- vous faites plus d'exercice que d'habitude ou vous voulez modifier votre alimentation;
- vous êtes en voyage;
- vous conduisez, utilisez des outils ou faites fonctionner des machines;
- vous souffrez de problèmes de rein ou de foie;
- vous prenez un autre médicament, quel qu'il soit.

Votre aptitude à vous concentrer ou à réagir pourrait être diminuée si vous souffrez d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ou d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Veuillez garder à l'esprit ces éventuels problèmes dans toutes les situations où vous pourriez vous exposer, ou exposer d'autres personnes, à un risque quelconque (par exemple lorsque vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner des machines).

Vous devez contacter votre médecin pour discuter de la possibilité de conduire si vous avez :

- de fréquents épisodes d'hypoglycémie
- des signes annonciateurs d'hypoglycémie réduits ou absents.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments, y compris les produits en vente libre, et certains suppléments alimentaires (comme les vitamines) peuvent modifier les effets de l'insuline. Votre dose d'insuline ou d'autres médicaments pourrait devoir être modifiée après consultation avec votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces produits. Lisez la section « *Utilisation appropriée de ce médicament* » ci-dessous pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie

La posologie d'APIDRA doit être adaptée à chacun des patients et établie selon les recommandations de votre professionnel de la santé, en fonction de vos besoins.

APIDRA doit être administré par injection sous-cutanée dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du repas.

Bien des facteurs peuvent influer sur la dose d'APIDRA que vous prenez habituellement, notamment les changements apportés à votre alimentation, à vos activités physiques ou à votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre professionnel de la santé. N'hésitez pas à le consulter si vous constatez que vos besoins en insuline changent de façon marquée. Voici certaines des circonstances susceptibles de modifier la dose d'insuline dont vous pourriez avoir besoin, ou d'exiger une surveillance plus rigoureuse des analyses de sang ou d'urine.

Maladie

La maladie, surtout si elle s'accompagne de nausées et de vomissements, de diarrhée et/ou de fièvre, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, vous avez besoin d'insuline. Vous devriez établir avec votre professionnel de la santé un schéma d'administration de votre insuline en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez votre taux de sucre dans le sang ou dans l'urine plus souvent et appelez votre professionnel de la santé comme on vous l'a conseillé.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé. Il est particulièrement important pour vous et votre enfant de bien maîtriser votre diabète. Votre glycémie peut être plus difficile à équilibrer si vous êtes enceinte.

Médicaments

Informez toujours le professionnel de la santé qui vous suit des médicaments que vous prenez, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou en vente libre. Pour prévenir les interactions entre les médicaments, donnez-lui le nom de tous les produits que vous prenez sans attendre qu'il vous demande s'il y a eu des changements depuis votre dernière visite. Vos besoins en insuline peuvent augmenter si vous prenez des médicaments qui élèvent le taux de sucre dans le sang, comme les contraceptifs (sous forme de comprimés, d'injections et de timbres) ou l'hormonothérapie substitutive, les corticostéroïdes, les traitements de substitution thyroïdiens et les agents sympathomimétiques (par exemple, décongestionnants et anorexigènes [« coupe-faim »]). À l'inverse, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme des hypoglycémiants oraux, des salicylés (par exemple, l'aspirine), des antibiotiques de type sulfamide, des médicaments pour maîtriser la pression sanguine, y compris les inhibiteurs de l'ECA, et certains médicaments pour traiter les troubles psychiatriques, y compris les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs et les médicaments contre l'anxiété.

L'alcool ainsi que certains médicaments, y compris les bêtabloquants, utilisés pour maîtriser la pression sanguine, les arythmies cardiaques, les palpitations ou les maux de tête, peuvent intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant des insulines. Les signes d'hypoglycémie peuvent aussi être moins prononcés ou absents.

Exercice physique

Si vous changez vos habitudes en ce qui concerne l'exercice physique, parlez-en à votre professionnel de la santé pour adapter vos besoins en insuline. L'exercice peut diminuer les besoins de votre organisme en insuline pendant l'activité même, mais aussi quelque temps après. Comme dans le cas de toutes les insulines, le taux d'absorption et donc le début et la durée d'action peuvent être modifiés par l'exercice physique et d'autres variables.

Voyage

Si vous prévoyez traverser des fuseaux horaires, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez ajuster vos doses d'insuline. Il serait

prudent d'avoir des réserves d'insuline et de matériel d'injection quand vous partez en voyage.

Dose oubliée :
L'oubli d'une dose d'APIDRA ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « *Effets secondaires et mesures à prendre* » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hyperglycémie.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose :
L'injection d'une dose trop élevée d'APIDRA peut entraîner une baisse excessive de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « *Effets secondaires et mesures à prendre* » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hypoglycémie.

L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner de l'hypoglycémie.

Dans des cas sévères, on peut observer un coma, une crise d'épilepsie ou des troubles cérébraux, qui seront traités par le glucagon (injecté dans le muscle ou dans le tissu sous-cutané) ou le glucose (injecté dans la veine).

Vous devez continuer à surveiller votre taux de sucre dans le sang même si vous vous sentez mieux parce qu'une hypoglycémie peut réapparaître.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

DIRECTIVES D'EMPLOI

Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qui lui semblait le mieux pour vous. N'UTILISEZ JAMAIS UNE AUTRE PRÉPARATION D'INSULINE, À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE VOUS LE RECOMMANDE.

Il faut bien suivre les instructions relatives à l'emploi d'APIDRA avec le stylo injecteur.

Il est bien important de toujours utiliser la cartouche APIDRA avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR. L'utilisation de la cartouche avec un stylo injecteur qui n'est pas compatible avec les cartouches APIDRA peut entraîner une erreur de dose et des complications médicales, comme une glycémie trop basse ou trop élevée.

JuniorSTAR délivre APIDRA par paliers de 0,5 unité. ClikSTAR délivre APIDRA par paliers de 1 unité.

SUIVEZ EXACTEMENT LES INSTRUCTIONS FOURNIES AVEC LES STYLOS INJECTEURS ClikSTAR ET JuniorSTAR POUR :

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES RISQUES D'INFECTION;**
- **OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

NE PARTAGEZ JAMAIS VOS STYLOS INJECTEURS, VOS CARTOUCHES, VOS SERINGUES ET VOS AIGUILLES AVEC UNE AUTRE PERSONNE.

Insertion de la cartouche APIDRA dans le stylo injecteur

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez le nom de l'insuline sur l'étiquette de la cartouche avant chaque insertion.
2. Examinez la cartouche d'insuline. Utilisez uniquement APIDRA si la solution est claire, incolore et sans particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect. N'utilisez pas l'insuline après la date de péremption figurant sur l'étiquette.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection.
4. Lavez-vous les mains.
5. Suivez fidèlement les instructions fournies avec le stylo injecteur pour l'insertion de la cartouche dans le stylo injecteur.

Injection de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez l'insuline. Utilisez uniquement APIDRA si la solution est claire, incolore et sans particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
3. Il n'est pas nécessaire d'agiter la cartouche insérée dans le stylo injecteur ou de la faire rouler entre vos mains avant d'utiliser la solution.
4. Retirez le capuchon protecteur.
5. Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur pour l'insertion et le changement de l'aiguille.
6. Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la cartouche insérée dans le stylo injecteur. Si oui, tentez de les faire disparaître en suivant les instructions fournies avec le stylo injecteur.
7. **Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur pour effectuer un test de sécurité ou pour amorcer le stylo.**
8. Sélectionnez la dose adéquate d'APIDRA sur le stylo injecteur en suivant le mode d'emploi.
9. Il n'y a pas de différence d'absorption notable d'APIDRA que celui-ci soit injecté par voie sous-cutanée dans la région abdominale, les cuisses, les fesses ou les bras. Cependant, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à une autre.
10. Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
11. Pincez doucement la peau et insérez l'aiguille du stylo injecteur comme vous l'a montré votre professionnel de la santé.
12. Pour injecter APIDRA, suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur.
13. Comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille de votre peau, puis maintenez une pression sur la peau durant quelques secondes. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.
14. Retirez l'aiguille du stylo injecteur après chaque injection conformément aux instructions fournies avec le stylo injecteur. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire. Ne réutilisez pas l'aiguille.
15. Ne réutilisez jamais une cartouche vide. Jetez-la de façon sécuritaire.

En cas de mauvais fonctionnement du stylo, on peut prélever APIDRA de la cartouche au moyen d'une seringue pour insuline afin de l'injecter. Il faut alors utiliser une nouvelle seringue stérile.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

PROBLÈMES FRÉQUENTS LIÉS AU DIABÈTE

Hypoglycémie (réaction à la prise d'insuline)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels;
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;
- si vous avez fait un exercice physique plus intense qu'à l'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou de la drogue.

Parmi les symptômes d'hypoglycémie légère ou modérée qui peuvent se manifester soudainement, on compte les suivants :

- comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficulté à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- fatigue;
- fourmillements des mains, des pieds, des lèvres ou de la langue;
- tremblements;
- démarche instable;
- étourdissements, sensation ébrieuse ou somnolence;
- maux de tête;
- vision trouble;
- trouble de l'élocution;
- palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- sueurs froides;
- pâleur;
- cauchemars ou troubles du sommeil;
- nausées;
- sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en prenant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître les proportions appropriées de sucre à prendre.

Parmi les signes d'hypoglycémie grave, on compte les suivants :

- désorientation;
- convulsions;
- perte de conscience;
- crises d'épilepsie.

Les cas graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou du glucose par voie intraveineuse par du personnel médical. Des réactions graves, voire la mort du patient, peuvent survenir faute d'intervention immédiate du personnel médical.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même inexistants chez les patients dont le taux de sucre s'est nettement amélioré, les personnes âgées, celles qui présentent une neuropathie diabétique, qui sont atteintes de diabète depuis longtemps ou encore qui prennent certains autres médicaments simultanément. De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant que les symptômes apparaissent.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs d'une chute de leur taux de sucre dans le sang. Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez attentif aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur taux de sucre plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou l'utilisation d'appareils mécaniques. Si votre taux de sucre est inférieur à votre taux de sucre à jeun normal, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger votre état.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, ou si vous avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire et/ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie (quantité excessive de sucre dans le sang) peut se produire si votre organisme ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.

L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels;
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle qui est recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou de la drogue.

Parmi les symptômes d'hyperglycémie, on compte les suivants :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- augmentation des mictions et déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- odeur acétonique de l'haleine.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, le taux de sucre continuant d'augmenter, en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.**

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone.

Parmi les symptômes de l'acidocétose diabétique, on compte les suivants :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- diminution de l'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- pouls rapide.

L'hyperglycémie prolongée ou l'acidocétose diabétique peuvent causer ce qui suit :

- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- mort.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique commandent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, il se peut qu'un patient soit allergique à l'insuline. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre votre vie en danger. Si vous pensez faire une réaction allergique, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Parmi les signes d'allergie à l'insuline, on compte les suivants :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions cutanées possibles au point d'injection

L'injection d'insuline peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, démangeaisons, enflure ou saignement.

Dans certains cas, ces réactions peuvent être attribuables à d'autres facteurs que l'insuline, par exemple à la présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou à une technique d'injection inadéquate. Vous pouvez réduire le risque de présenter une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus pendant que vous prenez APIDRA, parlez-en à votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER APIDRA

Cartouches intactes :

Les cartouches APIDRA qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder APIDRA à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. APIDRA ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Cartouches ouvertes (en cours d'utilisation) :

Les cartouches APIDRA ouvertes qui ont été insérées dans un stylo injecteur ne doivent pas être réfrigérées, mais plutôt conservées jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 25 ºC, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 25 °C. Si la cartouche contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'elle est exposée à une chaleur excessive, elle doit être jetée. La cartouche ouverte en cours d'utilisation ne doit jamais être retirée du stylo injecteur, puis réinsérée par la suite.

N'utilisez pas une cartouche APIDRA une fois passée la date de péremption imprimée sur l'étiquette ou si la solution est trouble ou renferme des particules visibles.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, gardez ce produit hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789
  - par la poste au :
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Il est possible d'obtenir le présent document ainsi que la version intégrale de la monographie rédigée pour les professionnels de la santé en visitant le site www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-852-6887.

Ces documents sont également offerts en gros caractères.

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7V 0A3

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 11 février 2014

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

APIDRA® EN STYLO INJECTEUR SoloSTAR®
insuline glulisine (ADN recombiné)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'APIDRA pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APIDRA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament
APIDRA [insuline glulisine (ADN recombiné)] est un agent antidiabétique (analogue de l'insuline humaine à action rapide obtenu par recombinaison génétique) qui est utilisé pour réduire le taux de sucre dans le sang chez les adultes et les enfants (âgés de 6 ans ou plus) atteints de diabète.

Effets de ce médicament
L'insuline est une hormone produite par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est indispensable à la bonne utilisation de la nourriture par l'organisme (le corps), en particulier des sucres. Le diabète se manifeste quand le pancréas est incapable de produire une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme ou quand l'organisme est incapable d'utiliser correctement l'insuline normalement produite.

Quand l'organisme ne produit plus une quantité suffisante d'insuline, il faut lui en fournir de l'extérieur. C'est pourquoi vous devez recevoir des injections d'insuline. APIDRA est un produit semblable à l'insuline produite par l'organisme.

APIDRA agit rapidement et son action est de courte durée, de l'ordre de 4 heures. Normalement, APIDRA doit être utilisé avec une insuline à plus longue durée d'action afin de maintenir un taux de sucre dans le sang adéquat. APIDRA peut également être utilisé avec des médicaments administrés par voie orale pour réduire le taux de sucre dans le sang.

On vous a expliqué comment vérifier régulièrement votre taux de glucose (sucre) dans le sang et dans l'urine. Il est très important de le vérifier encore plus souvent lorsque vous changez d'insuline ou que vous modifiez votre dose d'insuline. Si vos analyses de sang indiquent régulièrement des taux de sucre plus bas ou plus élevés que la normale, ou encore, si vos analyses d'urine révèlent la présence de glucose de façon répétée, cela signifie que votre diabète n'est pas bien maîtrisé; vous devez donc en informer votre professionnel de la santé.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Vous ne devez pas prendre APIDRA si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant.

Ingrédient actif
L'ingrédient actif d'APIDRA est l'insuline glulisine (ADN recombiné).

Ingrédients non médicinaux
Les ingrédients non médicinaux que renferme APIDRA sont les suivants : m-crésol, polysorbate 20, chlorure de sodium, trométamol, eau et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Formes posologiques
APIDRA est offert sous forme de solution injectable (100 U/mL) en :
stylos injecteurs de 3 mL APIDRA SoloSTAR (stylos préremplis jetables), boîte de 5.

Il est également offert en :
- fioles de 10 mL;
- cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR;

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris APIDRA.
- La surveillance du taux de glucose dans le sang (sucre dans le sang) est recommandée chez tous les patients atteints de diabète.
- Une réaction hypoglycémique (faible taux de sucre dans le sang) ou hyperglycémique (taux élevé de sucre dans le sang) non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par l'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale. Un ajustement de la posologie pourrait alors être nécessaire.

- Lorsqu'APIDRA est administré au moment des repas, l'injection de la dose doit être faite dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du repas.
- APIDRA administré par injection sous-cutanée doit généralement être intégré à un schéma thérapeutique comportant une insuline à action intermédiaire ou prolongée. APIDRA peut également être utilisé en monothérapie et administré par perfusion au moyen d'une pompe à insuline afin de maintenir un équilibre glycémique approprié.
- On peut mélanger APIDRA avec de l'insuline humaine NPH, sauf en cas d'administration au moyen d'une pompe.
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.

Les injections d'insuline jouent un rôle important dans le maintien de la maîtrise de votre diabète. Cependant, votre mode de vie – votre régime alimentaire, la surveillance rigoureuse de votre taux de sucre dans le sang, la pratique d'exercices ou d'activités physiques planifiées de même que le respect des recommandations de votre professionnel de la santé – contribue aussi, avec l'insuline, à maîtriser votre diabète.

Dans certaines circonstances, votre besoin d'insuline peut changer, par exemple si vous êtes stressé(e) ou si vous souffrez d'autres maladies (telles des infections).

Il est possible que votre diabète soit également plus difficile à contrôler si vous souffrez d'acromégalie (trop d'hormone de croissance), du syndrome de Cushing (trop d'hormone cortisol), d'hyperthyroïdie (trop d'hormone thyroïde) ou si vous présentez un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales).

Si vous prenez également d'autres médicaments administrés par voie orale pour réduire votre taux de sucre dans le sang, il se peut qu'on doive en ajuster la dose.

La prise d'un médicament de la classe des thiazolidinediones (comme la rosiglitazone et la pioglitazone), seul ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peut entraîner une insuffisance cardiaque et une enflure des membres inférieurs. Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous éprouvez des symptômes tels qu'un essoufflement, de la fatigue, une intolérance à l'effort ou une enflure des membres inférieurs.

Une hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable éventuel. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments pour faire baisser le taux de potassium ou si vous en perdez (en ayant la diarrhée, par exemple).

Gardez toujours à portée de la main une provision d'insuline ainsi que les fournitures nécessaires à l'injection. Portez toujours un bracelet d'identification médicale indiquant que vous êtes diabétique et ayez avec vous des renseignements sur votre diabète pour vous assurer de recevoir les soins appropriés en cas de complications hors de votre domicile.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action prolongée, plutôt que d'insuline glulisine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection.

Vos aiguilles et seringues sont réservées à votre usage personnel : ne les partagez pas avec quelqu'un d'autre afin d'éviter la transmission de maladies.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser APIDRA si :

- vous êtes enceinte, envisagez de le devenir ou allaitez;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes malade;
- vous faites plus d'exercice que d'habitude ou vous voulez modifier votre alimentation;
- vous êtes en voyage;
- vous conduisez, utilisez des outils ou faites fonctionner des machines;
- vous souffrez de problèmes de rein ou de foie;
- vous prenez un autre médicament, quel qu'il soit.

Votre aptitude à vous concentrer ou à réagir pourrait être diminuée si vous souffrez d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ou d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Veuillez garder à l'esprit ces éventuels problèmes dans toutes les situations où vous pourriez vous exposer, ou exposer d'autres personnes, à un risque quelconque (par exemple lorsque vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner des machines).

Vous devez contacter votre médecin pour discuter de la possibilité de conduire si vous avez :

- de fréquents épisodes d'hypoglycémie
- des signes annonciateurs d'hypoglycémie réduits ou absents.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments, y compris les produits en vente libre, et certains suppléments alimentaires (comme les vitamines) peuvent modifier les effets de l'insuline. Votre dose d'insuline ou d'autres médicaments pourrait devoir être modifiée après consultation avec votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces produits. Lisez la section « *Utilisation appropriée de ce médicament* » ci-dessous pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie
La posologie d'APIDRA doit être adaptée à chacun des patients et établie selon les recommandations de votre professionnel de la santé, en fonction de vos besoins.

APIDRA doit être administré par injection sous-cutanée dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20 minutes qui suivent le début du repas.

Bien des facteurs peuvent influer sur la dose d'APIDRA que vous prenez habituellement, notamment les changements apportés à votre alimentation, à vos activités physiques ou à votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre professionnel de la santé. N'hésitez pas à le consulter si vous constatez que vos besoins en insuline changent de façon marquée. Voici certaines des circonstances susceptibles de modifier la dose d'insuline dont vous pourriez avoir besoin, ou d'exiger une surveillance plus rigoureuse des analyses de sang ou d'urine.

Maladie
La maladie, surtout si elle s'accompagne de nausées et de vomissements, de diarrhée et/ou de fièvre, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, vous avez besoin d'insuline. Vous devriez établir avec votre professionnel de la santé un schéma d'administration de votre insuline en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez votre taux de sucre dans le sang ou dans l'urine plus souvent et appelez votre professionnel de la santé comme on vous l'a conseillé.

Grossesse
Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé. Il est particulièrement important pour vous et votre enfant de bien maîtriser votre diabète. Votre glycémie peut être plus difficile à équilibrer si vous êtes enceinte.

Médicaments
Informez toujours le professionnel de la santé qui vous suit des médicaments que vous prenez, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou en vente libre. Pour prévenir les interactions entre les médicaments, donnez-lui le nom de tous les produits que vous prenez sans attendre qu'il vous demande s'il y a eu des changements depuis votre dernière visite. Vos besoins en insuline peuvent augmenter si vous prenez des médicaments qui élèvent le taux de sucre dans le sang, comme les contraceptifs (sous forme de comprimés, d'injections et de timbres) ou l'hormonothérapie substitutive, les corticostéroïdes, les traitements de substitution thyroïdiens et les agents sympathomimétiques (par exemple, décongestionnants et anorexigènes [« coupe-faim »]). À l'inverse, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme des hypoglycémiants oraux, des salicylés (par exemple, l'aspirine), des antibiotiques de type sulfamide, des médicaments pour maîtriser la pression sanguine, y compris les inhibiteurs de l'ECA, et certains médicaments pour traiter les troubles psychiatriques, y compris les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs et les médicaments contre l'anxiété.

L'alcool ainsi que certains médicaments, y compris les bêtabloquants, utilisés pour maîtriser la pression sanguine, les arythmies cardiaques, les palpitations ou les maux de tête, peuvent intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant des insulines. Les signes d'hypoglycémie peuvent aussi être moins prononcés ou absents.

Exercice physique
Si vous changez vos habitudes en ce qui concerne l'exercice physique, parlez-en à votre professionnel de la santé pour adapter vos besoins en insuline. L'exercice peut diminuer les besoins de votre organisme en insuline pendant l'activité même, mais aussi quelque temps après. Comme dans le cas de toutes les insulines, le taux d'absorption et donc le début et la durée d'action peuvent être modifiés par l'exercice physique et d'autres variables.

Voyage
Si vous prévoyez traverser des fuseaux horaires, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez ajuster vos doses d'insuline. Il serait

prudent d'avoir des réserves d'insuline et de matériel d'injection quand vous partez en voyage.

Dose oubliée :
L'oubli d'une dose d'APIDRA ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « *Effets secondaires et mesures à prendre* » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hyperglycémie.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose :
L'injection d'une dose trop élevée d'APIDRA peut entraîner une baisse excessive de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « *Effets secondaires et mesures à prendre* » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hypoglycémie.

L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner de l'hypoglycémie.

Dans des cas sévères, on peut observer un coma, une crise d'épilepsie ou des troubles cérébraux, qui seront traités par le glucagon (injecté dans le muscle ou dans le tissu sous-cutané) ou le glucose (injecté dans la veine).

Vous devez continuer à surveiller votre taux de sucre dans le sang même si vous vous sentez mieux parce qu'une hypoglycémie peut réapparaître.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

DIRECTIVES D'EMPLOI

Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qui lui semblait le mieux pour vous. N'UTILISEZ JAMAIS UNE AUTRE PRÉPARATION D'INSULINE, À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE VOUS LE RECOMMANDE.

SUIVEZ EXACTEMENT LES INSTRUCTIONS FOURNIES AVEC LE STYLO INJECTEUR APIDRA SOLOSTAR POUR :

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES RISQUES D'INFECTION;**
- **OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

NE PARTAGEZ JAMAIS VOS STYLOS INJECTEURS, VOS CARTOUCHES, VOS SERINGUES ET VOS AIGUILLES AVEC UNE AUTRE PERSONNE.

Préparation de l'injection

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez le nom de l'insuline sur l'étiquette du stylo injecteur APIDRA SoloSTAR avant chaque injection. Le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR est bleu.
2. Examinez l'insuline. Elle doit être claire et incolore, exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect. N'utilisez pas l'insuline après la date de péremption figurant sur l'étiquette.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection.
4. Lavez-vous les mains.
5. Il n'est pas nécessaire d'agiter le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR ou de le faire rouler entre vos mains avant d'utiliser la solution.
6. Retirez le capuchon protecteur.
7. **Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR pour l'insertion et le changement de l'aiguille.**
8. Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR. Si oui, tentez de les faire disparaître en suivant les instructions fournies avec le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR.
9. **Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR pour effectuer un test de sécurité.**
10. Sélectionnez la dose adéquate d'APIDRA sur le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR en suivant le mode d'emploi.
11. Il n'y a pas de différence d'absorption notable d'APIDRA que celui-ci soit injecté par voie sous-cutanée dans la région abdominale, les cuisses, les fesses ou les bras. Cependant, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une

même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à une autre.
12. Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
13. Pincez doucement la peau et insérez l'aiguille du stylo injecteur APIDRA SoloSTAR comme vous l'a montré votre professionnel de la santé.
14. Pour injecter APIDRA, suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR.
15. Comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille de votre peau, puis maintenez une pression sur la peau durant quelques secondes. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.
16. Retirez l'aiguille du stylo injecteur APIDRA SoloSTAR après chaque injection conformément aux instructions fournies avec le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire. Ne réutilisez pas l'aiguille.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

PROBLÈMES FRÉQUENTS LIÉS AU DIABÈTE

Hypoglycémie (réaction à la prise d'insuline)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels;
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;
- si vous avez fait un exercice physique plus intense qu'à l'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou de la drogue.

Parmi les symptômes d'hypoglycémie légère ou modérée qui peuvent se manifester soudainement, on compte les suivants :

- comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficulté à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- fatigue;
- fourmillements des mains, des pieds, des lèvres ou de la langue;
- tremblements;
- démarche instable;
- étourdissements, sensation ébrieuse ou somnolence;
- maux de tête;
- vision trouble;
- trouble de l'élocution;
- palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- sueurs froides;
- pâleur;
- cauchemars ou troubles du sommeil;
- nausées;
- sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en prenant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître les proportions appropriées de sucre à prendre.

Parmi les signes d'hypoglycémie grave, on compte les suivants :

- désorientation;
- convulsions;
- perte de conscience;
- crises d'épilepsie.

Les cas graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou du glucose par voie intraveineuse par du personnel médical. Des réactions graves, voire la mort du patient, peuvent survenir faute d'intervention immédiate du personnel médical.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même inexistants chez les patients dont le taux de sucre s'est nettement amélioré, les personnes âgées, celles qui présentent une neuropathie diabétique, qui sont atteintes de diabète depuis longtemps ou encore qui prennent certains autres médicaments simultanément. De telles situations peuvent provoquer une

hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant que les symptômes apparaissent.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs d'une chute de leur taux de sucre dans le sang. Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez attentif aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur taux de sucre plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou l'utilisation d'appareils mécaniques. Si votre taux de sucre est inférieur à votre taux de sucre à jeun normal, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger votre état.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, ou si vous avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire et/ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Hyperglycémie
Une hyperglycémie (quantité excessive de sucre dans le sang) peut se produire si votre organisme ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.

L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels;
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou de la drogue.

Parmi les symptômes d'hyperglycémie, on compte les suivants :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- augmentation des mictions et déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- odeur acétonique de l'haleine.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, le taux de sucre continuant d'augmenter, en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.**

Acidocétose diabétique
Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone. Parmi les symptômes de l'acidocétose diabétique, on compte les suivants :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- diminution de l'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- pouls rapide.

L'hyperglycémie prolongée ou l'acidocétose diabétique peuvent causer ce qui suit :

- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- mort.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique commandent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé.

Réactions allergiques
Dans de rares cas, il se peut qu'un patient soit allergique à l'insuline. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre votre vie en danger. Si vous pensez faire une réaction allergique, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Parmi les signes d'allergie à l'insuline, on compte les suivants :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions cutanées possibles au point d'injection
L'injection d'insuline peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, démangeaisons, enflure ou saignement.

Dans certains cas, ces réactions peuvent être attribuables à d'autres facteurs que l'insuline, par exemple à la présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou à une technique d'injection inadéquate. Vous pouvez réduire le risque de présenter une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus pendant que vous prenez APIDRA, parlez-en à votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER APIDRA

Stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR (emballage intact) :

Les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR qui n'ont pas été ouverts doivent être conservés au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR (en cours d'utilisation) :

Les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR ouverts en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais plutôt conservés jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 25 ºC, pourvu qu'ils soient gardés à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 25 °C. Si le stylo injecteur APIDRA SoloSTAR contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR qui ont été ouverts ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si les stylos injecteurs APIDRA SoloSTAR gèlent, ils doivent être jetés.

N'utilisez pas APIDRA en stylo injecteur APIDRA SoloSTAR une fois passée la date de péremption imprimée sur l'étiquette ou si la solution est trouble ou renferme des particules visibles.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, gardez ce produit hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789
  - par la poste au:
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Il est possible d'obtenir le présent document ainsi que la version intégrale de la monographie rédigée pour les professionnels de la santé en visitant le site www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-852-6887. Ces documents sont également offerts en gros caractères.

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7V 0A3

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 11 février 2014